Academia Brasileira de Neurocirurgia

# TRATADO DE NEUROLOGIA CLÍNICA E CIRÚRGICA

Editores

**Dr. André Giacomelli Leal**
**Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar**
**Dr. Ricardo Ramina**

Colaboradores

**Dr. Flávio Leitão Filho**
**Dr. Roberto Alexandre Dezena**
**Dr. Samuel Simis**
**Dr. Murilo Sousa de Meneses**
**Dr. José Marcus Rotta**

1ª Edição

Ano 2022

Academia Brasileira de Neurocirurgia

# TRATADO DE NEUROLOGIA CLÍNICA E CIRÚRGICA

Editores

**Dr. André Giacomelli Leal**
**Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar**
**Dr. Ricardo Ramina**

Colaboradores

**Dr. Flávio Leitão Filho**
**Dr. Roberto Alexandre Dezena**
**Dr. Samuel Simis**
**Dr. Murilo Sousa de Meneses**
**Dr. José Marcus Rotta**

1ª Edição

Atena Editora

Ano 2022

Tratado de neurologia clínica e cirúrgica


**Diagramação:** Natália Sandrini de Azevedo
**Correção:** Bruno Oliveira
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga
**Revisão:** Os autores
**Editores:** André Giacomelli Leal
Paulo Henrique Pires de Aguiar
Ricardo Ramina
**Colaboradores:** Roberto Alexandre Dezena
Samuel Simis
Murilo Souza de Menezes
José Marcus Rotta

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

T776 Tratado de neurologia clínica e cirúrgica / Editores André Giacomelli Leal, Paulo Henrique Pires de Aguiar, Ricardo Ramina. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-258-0134-6
DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.346221304

1. Neurologia. I. Leal, André Giacomelli (Editor). II. Aguiar, Paulo Henrique Pires de (Editor). III. Ramina, Ricardo (Editor). IV. Título.

CDD 612.8

**Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166**

**Atena Editora**
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br


**Ano 2022**

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

**Ano 2022**

## DECLARAÇÃO DA EDITORA



**Ano 2022**

## EDITORES

Dr. André Giacomelli Leal

Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar

Dr. Ricardo Ramina

## COLABORADORES

Dr Flávio Leitão Filho

Dr. Roberto Alexandre Dezena

Dr. Samuel Simis

Dr. Murilo Sousa de Meneses

Dr. José Marcus Rotta

## COLABORADORES ACADÊMICOS

Cindy Caetano da Silva

Emilly Marien Dias da Silva de Souza

Júlia Lins Gemir

Kamila Blaka

Lauanda Raíssa Reis Gamboge

Pedro Henrique Simm Pires de Aguiar

Pedro Schmidt dos Reis Matos Figueiredo

Rafael Peron Carapeba

Thomás Rocha Campos

Vinicios Ribas dos Santos

# APRESENTAÇÃO

Após três anos de trabalho, o Tratado de Neurologia Clínica e Cirúrgica da Academia Brasileira de Neurocirurgia – ABNc está pronto. Uma obra importante, que reuniu os melhores neurocirurgiões e neurologistas brasileiros, em prol do crescimento e desenvolvimento da nossa querida Academia.

Com 62 capítulos sobre diversos tópicos em Neurologia clínica e cirúrgica, cuidadosamente escritos por especialistas em suas devidas áreas, contém 15 seções, cobrindo os seguintes temas: história da Neurologia, neuroanatomia básica, semiologia e exames complementares, doenças vasculares, doenças desmielinizantes, doenças dos nervos periféricos e neuromusculares, distúrbios do movimento, cefaleia e epilepsia, demências e distúrbios cognitivos, neoplasias, dor e espasticidade, transtorno do sono, neurointensivismo, doenças neurológicas na infância e outros.

Destinada a acadêmicos de medicina, residentes, neurologistas e neurocirurgiões, esta obra promete fornecer um conteúdo altamente especializado, para uma ótima revisão e aprofundamento sobre esses assuntos.

Este livro é um espelho que reflete a todos a grande potência que o Brasil é em Neurologia e Neurocirurgia.

Prof. Dr. André Giacomelli Leal

# PREFÁCIO

Este *Tratado de Neurologia Clínica e Cirúrgica* surge num importante momento das áreas da neurociência. Elaborar o diagnóstico neurológico correto sempre representou para o médico um desafio intelectual desde os primórdios das ciências neurológicas modernas no século XVII e, para o paciente, preocupação e ansiedade sobre o curso de sua enfermidade. No passado, a neurologia clínica era uma ciência de doenças interessantes, porém muitas vezes intratáveis, praticada pelo fascínio especial da "estética do diagnóstico". A neurologia cirúrgica, por sua vez, ainda embrionária no início do século passado, foi por muitas décadas frustrada, exibindo um altíssimo índice de mortalidade e morbidade, incompatível com uma medicina que cura e alivia as enfermidades. Felizmente, essa situação mudou fundamentalmente nas últimas décadas. As ciências neurológicas estão se tornando cada vez mais atraentes, ao ver o tratamento como o ponto central da verdadeira tarefa médica, e sua eficiência terapêutica. Exemplos incluem as doenças vasculares do sistema nervoso, as neoplasias benignas e malignas do sistema nervoso, as doenças dos nervos periféricos, o tratamento de epilepsia, dos distúrbios do movimento, da demência e distúrbios cognitivos, da dor e da espasticidade, bem como do sono, sem mencionar os avanços no neurointensivismo.

Neste contexto, o presente *Tratado de Neurologia Clínica e Cirúrgica* surge como uma obra imprescindível para o conhecimento do estado da arte das múltiplas áreas da neurociência. Escrito por especialistas de excelência científica e profissional, este livro toma corpo numa ordem de grandes capítulos sobre quadros clínicos e sintomas relacionados a problemas, guiando o leitor a encontrar rapidamente o caminho para a seleção terapêutica específica. Os capítulos são divididos em seções de conhecimentos gerais em história da neurologia, neuroanatomia básica, e semiologia e exames complementares. Estes são seguidos de capítulos sobre quadros clínicos e doenças do sistema nervoso.

Apesar do grande número de autores contribuintes deste livro, souberam os Editores realizar um trabalho exemplar ao conseguir dar a este Tratado uma estrutura uniforme e didática sobre o patomecanismo e os princípios terapêuticos em discussão dos estudos de terapia mais importantes da atualidade.

Enfim, estamos perante uma obra que não deve faltar na biblioteca daqueles interessados no estudo das áreas médicas e cirúrgicas neurológicas, e de todos os demais que desejam um livro de terapia neurológica que funcione como ferramenta concreta de auxílio nas consultas do dia-a-dia.


Prof. Dr. Marcos Soares Tatagiba
Cátedra em Neurocirurgia
Diretor do Departamento de Neurocirurgia
Universidade Eberhard-Karls de Tübingen
Alemanha

## SUMÁRIO

## PARTE 7 - DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO



## PARTE 8 - CEFALEIA E EPILEPSIA

## PARTE 9 - DEMÊNCIA E DISTÚRBIOS COGNITIVOS



## PARTE 10 - NEOPLASIAS DO SISTEMA NERVOSO

# PARTE 1

# HISTÓRIA DA NEUROLOGIA E CONSIDERAÇÕES GERAIS

# CAPÍTULO 1

## HISTÓRIA DA NEUROLOGIA

**Hélio A. Ghizoni Teive**

### INTRODUÇÃO

A história da neurociência, e em particular da Neurologia, compõe-se de vários passos, com inúmeras descobertas e avanços, que foram proporcionados pelos estudos de vários pesquisadores da área básica, neurocientistas em geral, e médicos neurologistas, incluindo descobertas monumentais nas áreas de neuroanatomia, neurofisiologia, neuropatologia, semiologia/propedêutica e, mais recentemente, nos setores de biologia molecular, neurogenética, neuroimunologia e neuroimagem. Em associação com todas essas áreas básicas está a Neurologia clínica, que é a especialidade que avalia e trata dos pacientes com enfermidades oriundas do sistema nervoso central e periférico[1,2].

A Neurologia clínica é considerada uma especialidade médica altamente complexa e, na atualidade, mesmo com os inúmeros avanços obtidos ao longo das últimas décadas, ainda é considerada, particularmente entre os estudantes de medicina, uma área muito difícil e complicada. O termo neurofobia foi cunhado em 1994 por Jozefowicz, traduzindo o medo da Neurologia entre os estudantes médicos[3]. O autor refere que a causa da neurofobia seria a falta de integração entre as áreas de ciências básicas e a Neurologia clínica, o que levaria a um quadro de ansiedade e grande desinteresse pela especialidade[3,4]. Por outro lado, tem-se observado na última década, em todo o mundo, principalmente nos países mais desenvolvidos, um maior interesse na área de Neurologia, com aumento cada vez maior da demanda, em virtude da maior prevalência de doenças neurológicas na população idosa e do maior desenvolvimento desta especialidade[5]. Este novo quadro motivou a descrição de uma nova síndrome nos dias atuais, a neurofilia, descrita em 2012 por Fuller[6]. O autor a define como uma situação de fascinação pela Neurologia, dentro da área médica e mesmo na população em geral[6]. Dessa forma, existe um consenso de que o futuro da Neurologia é altamente promissor e, na atualidade, quando a especialidade se subdivide em diversas áreas de conhecimento, faz-se necessário revisão básica da sua história. Enumerar todos os pesquisadores que contribuíram para a definição e evolução da Neurologia como especialidade médica seria uma tarefa muito difícil e incompatível com as normas gerais deste livro. Desta forma, este capítulo é um resumo das principais contribuições para a história da Neurologia, enfatizando os principais médicos e neurocientistas que contribuíram significativamente para a formação da especialidade da Neurologia.

Tradicionalmente considera-se que Thomas Willis (1621-1675), nascido na Inglaterra, tenha sido o pioneiro no estudo da Neurologia, mas mais recentemente tem-se se discutido muito sobre o papel de outros pesquisadores nesta área da medicina interna, e previamente associada à área de psiquiatria, ou a chamada neuriatria[2,5,7,8]. Recentemente, Bayat publicou um estudo com ênfase aos pioneiros da Neurologia, e incluiu o nome do artista italiano Leonardo da Vinci (1452-1519), considerado um dos maiores gênios de todos os tempos, com contribuições exponenciais nas áreas das artes, tecnologias e das ciências, como um dos pioneiros da Neurologia, com importantes estudos relacionados à anatomia do sistema nervoso, bem como da neurofisiologia em geral[9]. Da Vinci realizou estudos de anatomia do crânio, do encéfalo, dos ventrículos cerebrais, dos nervos cranianos, incluindo

os seus estudos pioneiros sobre o nervo olfatório, além de estudos sobre os nervos periféricos e da medula espinhal, entre outros, produzindo desta forma, grandes contribuições científicas na área da neurociência[9-11]. Por outro lado, tem-se que ressaltar de forma notável as contribuições da escola francesa de Neurologia, no desenvolvimento desta especialidade médica, em particular com os estudos magistrais do professor Jean-Martin Charcot (1825-1893)[12-14]. Há exatos 138 anos, no ano de 1882, foi criada em Paris, França, no famoso hospital La Salpêtrière, a primeira cátedra de doenças do sistema nervoso, que foi ocupada de forma brilhante pelo Professor Jean-Martin Charcot até seu falecimento, de forma prematura, no ano de 1893[12-17].

## NEUROLOGIA: O INÍCIO

De uma forma geral, considera-se que a Neurologia se iniciou com os estudos de Thomas Willis (1621-1675) e seus colegas em Oxford, no Reino Unido, sendo Willis alcunhado, segundo Feindel, como o fundador da Neurologia[1,7,8].

Willis foi professor de Filosofia Natural da Universidade de Oxford e publicou livros de anatomia comparada, fisiologia e patologia do encéfalo e dos nervos. No seu famoso livro, intitulado *"Cerebri Anatome"* de 1964, Willis cunhou o termo "Neurologia" como significado de "doctrine (or teaching) of the nerves" [1,7,8].

As contribuições de Thomas Willis à Neurologia foram inúmeras, mas pode-se resumir os estudos de neuroanatomia, com a descrição do famoso círculo ou polígono de Willis, de neurofisiologia e com descrições monumentais de doenças como a epilepsia do lobo temporal, miastenia *gravis* e outras[1,7,8].

Entre os inúmeros pesquisadores que realizaram estudos de grande vulto na área da neurociência não se pode esquecer os seguintes nomes: o francês Paul Broca (1824-1880), que relacionou a linguagem e a afasia com lesões do córtex frontal; o tcheco Jan Evangelista Purkynê ou Purkinje na grafia inglesa e germânica (1787-1869) com os seus desenhos de neurônios, particularmente da região cerebelar; o alemão Theodor Schwann (1810-1882), que criou a chamada "teoria celular" e que descreveu em 1839 a bainha de mielina; o italiano Camilo Golgi (1843-1926), pela criação do método de coloração com o nitrato de prata, que permitiu a outros cientistas, como o espanhol Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) estudar vários elementos do sistema nervoso[1]. A propósito, a contribuição de Ramón e Cajal à Neurologia é imensa, com a definição da famosa doutrina neuronal, que o levou a ganhar o prêmio Nobel de 1906, juntamente com o professor Camilo Golgi de Pavia, Itália[1]. Acrescente-se a esses nomes a de Sir Charles Scott Sherrington (1857-1952), da mesma forma vencedor do prêmio Nobel, neurofisiologista inglês, que criou o conceito de sinapse[1].

## A CONTRIBUIÇÃO DO PROFESSOR JEAN-MARTIN CHARCOT E DA ESCOLA FRANCESA DE NEUROLOGIA

De uma forma geral, pode-se dizer que a definição da Neurologia clínica como verdadeira especialidade médica ocorreu, sem sombra de dúvidas, no ano de 1882, quando foi criada a cátedra de doenças do sistema nervoso, no Hospital de la Salpêtrière, em Paris, na França, cujo primeiro professor foi o grande mestre Jean-Martin Charcot[1,7,12-16,18,19].

Jean-Martin Charcot (1825-1893) (Figura 1) nasceu em Paris, em 29 de novembro de 1825, filho de um construtor de carruagens, e faleceu em 16 de agosto de 1893, aos 68 anos, já consagrado mundialmente como o pai da Neurologia, na província de Morvan, no interior da França[12-14].

Figura 1: Professor Jean-Martin Charcot (1825-1893).
Fonte: Acervo do autor.

O hospital de la Salpêtrière era, na verdade, um grande asilo, com uma população de cerca de 5000 pacientes de todas as idades, a princípio predominantemente mulheres, geralmente portadores de doenças crônicas, incuráveis, de todos os tipos, particularmente do sistema nervoso. Charcot descrevia aquele hospital como o “grande asilo da miséria humana”[14]. Apenas a título de curiosidade, este hospital continua extremamente ativo, abrigando um grande serviço de Neurologia, e sendo considerado atualmente o maior hospital público geral de Paris.

No la Salpêtrière, verdadeiro museu de caleidoscópio de enfermidades, Charcot e sua equipe estudaram e definiram inúmeras doenças neurológicas, retirando-as do obscurantismo vigente na época[14].

Entre as influências que Charcot teve na sua formação acadêmica, devem-se citar as de Duchenne de Boulogne (que ele considerava o seu grande mestre em Neurologia), do professor Rayer (que o ajudou sobremaneira na carreira médica), de E.F. Vulpian (íntimo amigo e colaborador científico) e também do neurologista inglês J.H. Jackson, por quem Charcot tinha grande admiração[12-14]. A ascensão científica de Charcot na França, posteriormente em toda a Europa e finalmente em todo o mundo, coincidiu com uma época de grande progresso econômico, político e sócio-cultural da sociedade francesa[12-14].

As contribuições do professor Charcot para a medicina, particularmente para a Neurologia são inestimáveis, já que participou da descrição de muitas das principais doenças neurológicas conhecidas[12-14,19,20]. Por conta disto, Charcot é considerado o primeiro professor de doenças do sistema nervoso no mundo. Ele tinha fabulosa memória visual e gostava particularmente de desenhar os pacientes que examinava (posturas anormais, sinais etc.). Charcot pôde descrever inúmeras doenças neurológicas graças ao chamado método anátomo-clínico: avaliação clínica meticulosa dos pacientes e posterior correlação com os estudos de necropsia[12-14,16,18,19].

Tornaram-se nesta época mundialmente famosas, e repletas de assistentes de todas as partes do mundo, as aulas do professor Charcot com discussão de casos clínicos, feitas de improviso, às terças-feiras, no Hospital La Salpêtrière, conhecidas como “Leçons du mardi à La Salpêtrière”. Nesta época, Charcot era conhecido como o “César da Salpêtrière”, em face do seu temperamento austero, reservado, quase taciturno, bem como da sua autoridade férrea e da sua liderança entre os seus pares[12-15,21].

Dentre os vários e famosos discípulos de Charcot, pode-se citar Bouchard (que posteriormente tornou-se seu desafeto e inimigo na carreira acadêmica), Joffroy, Debove, Raymond, Brissaud, Pierre Marie, Pitrè, Bourneville, Gilles de la Tourette, Babinski, Guinon, Souques e Meige. Com relação aos inúmeros médicos e neurologistas estrangeiros que estagiaram sob sua supervisão, deve-se lembrar dos nomes de Bechterew, Darkschewitch, Kojewnikow, Marinesco, Sachs e Sigmund Freud[12-14].

Charcot foi o responsável pela definição de vários sinais semiológicos em Neurologia, sendo os mais importantes: 1) a caracterização dos diferentes tipos de distúrbios urinários de causa neurológica; 2) a artropatia de causa neurogênica (conhecida como “articulação de Charcot”); 3) a síndrome piramidal; 4) a semiologia do corno anterior; 5) a prosopagnosia;

e 6) os sinais clínicos da doença de Parkinson[12-14,19].

Em relação à descrição de doenças neurológicas, pode-se citar, de forma resumida, as seguintes contribuições magistrais de Charcot: 1) a descrição da esclerose lateral amiotrófica (conhecida como doença de Charcot); 2) a esclerose múltipla (definida por Charcot e Vulpian como esclerose em placas); 3) a artropatia tabética; 4) a doença de Charcot-Marie-Tooth; 5) a claudicação intermitente, de origem arterial; 6) os estudos de localização cerebral e de doenças da medula espinhal (com a sistematização dos tratos e fascículos da medula espinhal); 7) a patogênese da hemorragia cerebral (através da descrição dos microaneurismas de Charcot-Bouchard); 8) os estudos sobre afasias, sífilis, paralisia facial, epilepsia (em particular a clássica descrição dos automatismos deambulatórios); e finalmente, 9) os estudos sobre a histeria (histero epilepsia) e hipnose[12-14,19]. Estas últimas contribuições de Charcot foram alvo de muita discussão e críticas entre seus contemporâneos, motivando inúmeras polêmicas envolvendo seu nome, inclusive colocando sob suspeita o caráter científico dos seus estudos na época. A utilização do método de hipnose no tratamento de pacientes histéricos foi definida por seu colaborador e discípulo, Pierre Marie, como um "leve ponto fraco" do grande mestre[12-14,17,22].

Com relação aos distúrbios do movimento, Charcot teve participação decisiva na descrição de várias enfermidades, tanto hipocinéticas, como a doença de Parkinson, como hipercinéticas, como por exemplo, os tiques e a síndrome de Tourette, além de contribuir com opiniões e ideias em outras afecções como as ataxias locomotoras (em especial a ataxia de Friedreich), as coreias (de Huntington e de Sydenham) e as síndromes agora definidas sob o nome "*startle* – síndromes do susto exagerado" (franceses saltitantes do Maine, Latah, Myriachti)[12-14,19,20,23-26].

Deve-se ressaltar também que Charcot iniciou em seu serviço a documentação fotográfica dos pacientes com várias enfermidades neurológicas, as quais foram posteriormente publicadas na "Iconographie Photographique de la Salpêtrière". Este procedimento antecedeu em muitos anos a filmagem de pacientes com distúrbios do movimento, que atualmente permite melhor análise e estudo dos diferentes tipos de movimentos anormais[12-14,27]. Dentre os inúmeros discípulos de Charcot, Pierre Marie (1853-1940) (Figura 2A) foi, sem sombra de dúvida, o discípulo mais combativo e atuante de Charcot, com expressivas contribuições à Neurologia mundial, dentre elas a descrição da ataxia cerebelar hereditária, a ataxia cerebelar idiopática de início tardio, conhecida como doença de Marie-Foix-Alajouanine; e, a acromegalia, além da coparticipação na descrição da síndrome de Charcot-Marie-Tooth[28]. Joseph Babinski (1857-1932) (Figura 2B) é o descobridor do sinal neurológico mais famoso em todo o mundo, o sinal de Babinski, mas tem outras notáveis contribuições à Neurologia, com destaque para os seus trabalhos sobre a semiologia neurológica, em particular a síndrome cerebelar, além dos estudos sobre histeria[29,30]. Outro discípulo e fiel escudeiro do professor Charcot foi Georges Gilles de la Tourette (1857-1904) (Figura 2C), que ficou mundialmente famoso após a descrição da síndrome que carrega o seu nome, a síndrome dos tiques e comorbidades neuropsiquiátricas, conhecida como síndrome de Tourette[25,31]. Jules-Joseph Dejerine (1849-1917) (Figura 3) foi um dos sucessores da cátedra de Charcot, mesmo sem ter tido a sua formação acadêmica no hospital de la Salpêtrière. Dejerine tem inúmeras contribuições à Neurologia mundial, sendo considerado um dos maiores neurologistas de todos os tempos[18,32,33]. Há que se destacar seus estudos sobre neuropatias periféricas, plexopatia braquial, miopatias, a descrição da atrofia olivo-ponto-cerebelar, a síndrome talâmica, além dos estudos sobre alexia e afasia[18,32-34]. Contudo, sem sombra de dúvidas, na Neurologia francesa e mundial o nome de Charcot é o mais notável, e provavelmente ele fez mais contribuições para a nosologia médica (medicina interna e Neurologia) do que qualquer outro indivíduo na história da medicina em geral[1,12-14,18,35].

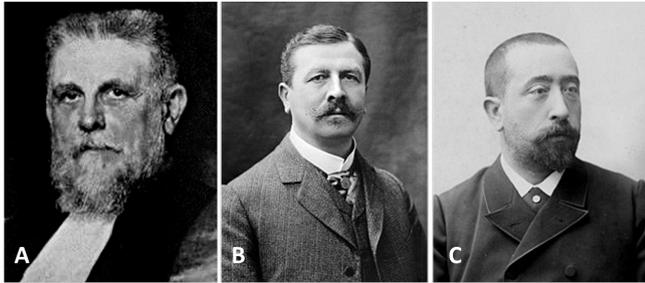



Figura 2: **A**. Pierre Marie (1853-1940); **B**. Joseph Babinski (1857-1932) e **C**. Georges Gilles de la Tourette (1857-1904).

Fonte: Acervo do autor.

Figura 3: Jules Dejerine (1849-1917).

Fonte: Acervo do autor.

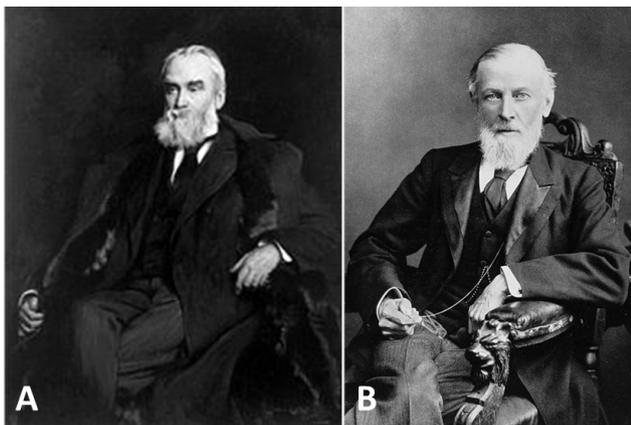



Figura 4: **A**. John H. Jackson (1835-1911) e **B**. William Gowers (1845-1915).

Fonte: Acervo do autor.

Existem, obviamente, vários outros nomes de importância na história da Neurologia, e faz-se mister citar também as contribuições magníficas de outros neurologistas, em particular o nome de Charles-Edouard Brown-Séquard (1817-1894)[1,36].

## NEUROLOGIA NO MUNDO

Vários países europeus, como a Itália, Espanha, Portugal e Rússia, entre outros, assim como o Japão, na Ásia, tiveram também importantes contribuições à Neurologia, em diferentes épocas e em diversas áreas. Contudo, nesta revisão histórica, daremos ênfase apenas às escolas britânica, alemã e, finalmente, a da América do Norte (EUA)[1,2].

### A contribuição da escola britânica de Neurologia

Característica única dos primórdios da Neurologia inglesa é sua relativa independência do meio acadêmico formal. Neste sentido, os pioneiros ingleses não tiveram cargo de "Professor". Isto se aplica a Thomas Sydenham (1624-1689) que, educado em Oxford, teve prática privada em Londres. Sua maior contribuição neurológica é a descrição da coreia reumática, conhecida também como de Sydenham, em 1687[1,37]. Vale ressaltar que sua importância na história da medicina é mais relacionada à introdução do método científico. Ele circulava no meio do iluminismo inglês liderado pelo médico e filósofo John Locke (1632-1704)[37]. John Hughlings Jackson (1835-1911) (Figura 4A), criador da Neurologia científica e pai da Neurologia inglesa, também nunca foi professor, mas sim médico do *London Hospital* e, posteriormente, do *National Hospital for Paralysis and Epilepsy*. Este mudou de nome para *National Hospital for Neurology and Neurosurgery*, Queen Square. A contribuição de Jackson é mais lembrada na área de epilepsia, com descrição de vários aspectos, incluindo a somatotopia cortical e a marcha jacksoniana. Entretanto, ele propôs a teoria de que o sistema nervoso central é organizado em nível inferior (bulbo raquídeo e medula espinhal), nível intermediário (córtex motor) e nível superior (córtex pré-frontal)[1,7,38].

Para muitos, o maior nome de todos os tempos da Neurologia britânica é Sir William Richard Gowers (1845-1915) (Figura 4B). Clínico muito ativo, a exemplo de Jackson, ele atuou no *National Hospital for Paralysis and Epilepsy*, jamais tendo afiliação

acadêmica. Gowers era observador meticuloso, fazendo anotações cuidadosas de suas avaliações que tornaram possível escrever seu "*A Manual of Diseases of the Nervous System*" [1,39,40,41]. Este tratado, cuja edição inicial é de 1886 ainda se encontra no prelo, sendo conhecido pelos jovens neurologistas ingleses como "*The Bible*". A contribuição de Gowers estende-se a várias áreas da Neurologia, tendo descrito o peculiar modo de portadores de miopatias se levantarem do solo (sinal de Gowers). Na área de movimentos anormais, definiu com precisão a síndrome coreica e suas principais causas. Como à época a febre reumática era endêmica em Londres, ele descreveu com rigor as manifestações clínicas de coreia de Sydenham[37,40,41]. Ainda que não tenha sido inglês e tampouco neurologista, é obrigatório citar aqui o nome de Sir William Osler (1849-1919). Clínico geral nascido do Canadá teve carreira peripatética, inicialmente em seu país, depois fundando o *John Hopkins Hospital* nos EUA, mudou-se para o Reino Unido, onde se tornou Professor em Oxford. Na Neurologia, teve contribuição grande à definição etiológica das coreias[42]. Há outros nomes da Neurologia britânica na transição entre os séculos XIX e XX que precisam ser citados. O primeiro é Samuel Alexander Kinnier Wilson (1878-1937), nascido nos EUA, mas com carreira desenvolvida na Inglaterra e que descreveu a doença que leva seu nome[43]. Sir Gordon Morgan Holmes (1876-1965) nasceu em Dublin quando a Irlanda ainda era parte do Reino Unido e, após um período na Nova Zelândia e Alemanha, estabeleceu-se no *National Hospital for Nervous Diseases*, Queen Square, em Londres. Seus estudos mais significativos foram sobre cerebelo e córtex visual, baseando-se na observação detalhada de feridos na Primeira Guerra Mundial, quando atuou como médico do exército britânico[44]. Já próximo ao momento em que nos encontramos, é mandatório mencionar a figura de Charles David Marsden (1938-1968), que, sem qualquer hipérbole, revolucionou o modo de se observar e classificar movimentos anormais. Nenhum setor desta área neurológica deixou de receber sua contribuição, além de ter sido um dos fundadores da *International Parkinson Disease and Movement Disorders Society*[24]. Por fim, temos que destacar o nome do professor Andrew J. Lees (1947), pesquisador de destaque na área de distúrbios do movimento, em particular, na doença de Parkinson, onde é considerado o pesquisador com maior número de citações nesta área. O professor Lees teve grande influência no desenvolvimento da área dos distúrbios do movimento no Brasil[45,46].

## A escola alemã de Neurologia

Dentre as inúmeras contribuições da escola alemã de Neurologia pode-se destacar o papel de três importantes neurólogos, Moritz Heinrich Romberg (1795-1873) (Figura 5A), Wilhelm Erb (1880-1883) (Figura 5B), e Ernst Adolph G. G. von Strümppell (1852-1925) (Figura 5C)[1,2]. Moritz Romberg é considerado um dos fundadores da Neurologia na Alemanha, e publicou um dos primeiros tratados de Neurologia em todo o mundo. Seu nome tonou-se famoso por ter identificado um sinal de ataxia sensitiva ou aferente bastante conhecido, que é encontrado nas doenças da coluna dorsal da medula espinhal, chamado de sinal de Romberg[47]. William Erb (Figura 7), também reconhecido como um dos fundadores da Neurologia alemã, tem o seu nome mundialmente aclamado pelos seus estudos em atrofia muscular progressiva, em particular as distrofias musculares[48,49]. Já Adolph Strümppell tem o seu nome ligado às paraplegias espásticas hereditárias, ou doença de Strümppell-Lorain, como é conhecido[35,50]. É indispensável mencionar o papel de Alois Alzheimer (1864-1915). Embora ele se considerasse psiquiatra e neuropatologista, sua maior contribuição foi a descrição da doença que hoje é conhecida pelo seu nome e a causa mais comum de demência em todo o mundo[51]. Outro nome incontornável na Alemanha é o neurologista e neuropatologista berlinense, Fritz Jakob Heinrich Lewy (1885-1950), também conhecido como Friedrich Lewy. Ele descreveu as inclusões neuronais na doença de Parkinson que caracterizam esta enfermidade e são conhecidas como corpúsculos de Lewy. De origem judaica, ele foi forçado pelos nazistas a abandonar a Alemanha

em 1933, estabelecendo-se nos EUA[52].

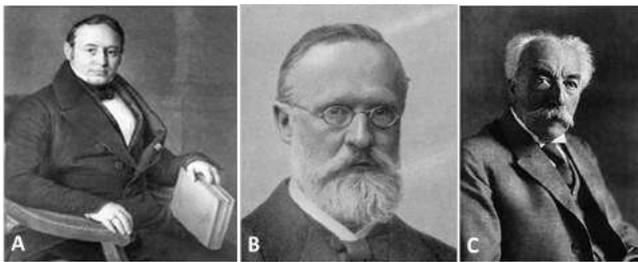



Figura 5: **A**. Moritz Heinrich Romberg (1795-1873); **B**. Whilem Erb (1840-1921); e **C**. Ernst Adolph G. G. von Strümppell (1852-1925).

Fonte: Acervo do autor.

## A influência da Neurologia dos Estados Unidos da América

Silas Weir Mitchell (1829-1914) é considerado um dos mais celebrados neurologistas dos EUA, com importantes contribuições para o desenvolvimento da Neurologia americana e mundial no século XIX. A partir de sua experiência na Guerra Civil americana, ele descreveu a causalgia (síndrome da dor regional complexa), o membro fantasma, e as lesões traumáticas dos nervos periféricos[1,2]. Mitchell fundou o primeiro hospital de Neurologia na Filadélfia (EUA), bem como a Associação Americana de Neurologia, da qual foi o primeiro presidente[45,53]. Inúmeros neurologistas, nascidos ou radicados nos EUA, tiveram enorme contribuição para o desenvolvimento da Neurologia mundial, e pode-se destacar dentre eles os nomes de Derek Denny-Brown (1901-1981) (Figura 6A), Raymond Adams (1911-2008) (Figura 6B) e Charles Miller Fisher (1913-2012) (Figura 6C)[54-57]. Denny-Brown nasceu na Nova Zelândia, com treinamento neurológico em Oxford, na Inglaterra e, posteriormente, no renomado serviço de Neurologia do *National Hospital*, Queen Square, em Londres, onde desenvolveu o serviço de doenças neuromusculares. Posteriormente, radicou-se nos EUA, onde foi professor de Neurologia da *Harvard Medical School* e diretor da Unidade Neurológica da Harvard no renomado Hospital Boston City. Além de suas pesquisas com o gânglio da raiz dorsal, Denny-Brown também desenvolveu pesquisas com os núcleos da base, publicando um livro muito famoso intitulado "*The basal ganglia and their relation to disorders of movement*" [55]. Raymond Adams é considerado um dos mais brilhantes neurologistas do século XX, com inúmeras contribuições à Neurologia americana e mundial. Ele era neurologista de altas qualidades técnicas, com grande experiência na área de neuropatologia, além da descrição de várias síndromes clínicas como, por exemplo, a hidrocefalia de pressão normal. Em 1977 ele publicou o seu livro mais famoso, intitulado "*Principles of Neurology*" (Miller Fisher, 2010)[56]. Miller Fisher nasceu em Waterloo, no Canadá e graduou-se médico na Universidade de Toronto em 1938. Ele realizou a sua formação em Neurologia em Montreal e depois em neuropatologia em Boston, EUA. Trabalhou na Universidade de McGill, em Montreal, Canadá, antes de fixar-se nos EUA, em Boston, inicialmente no *Massachusetts General Hospital* e, depois, na Universidade de Harvard. Miller Fisher foi o responsável pela criação do primeiro serviço mundial de investigação e tratamento de pacientes com acidente vascular encefálico, e suas contribuições à Neurologia mundial são de grande monta, com definição do ataque isquêmico transitório, de várias síndromes vasculares do sistema nervoso central, amnésia global transitória, além da descrição da síndrome de Miller-Fisher[57].

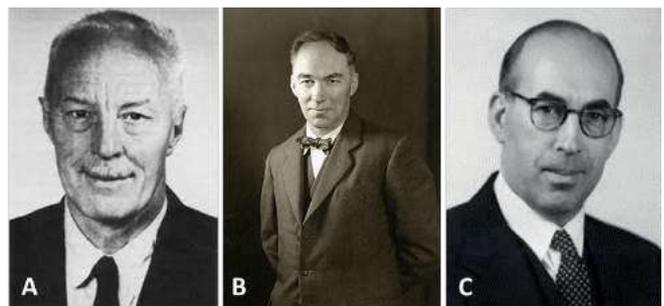



Figura 6: **A**. Derek Denny-Brown (1901-1981); **B**. Raymond D. Adams (1911-2008); e **C**. Charles Miller Fisher (1913-2012).

Fonte: Acervo do autor.

## A NEUROLOGIA NO BRASIL

A criação da Neurologia no Brasil teve forte influência da escola neurológica francesa[2,58,59,60]. Primeiramente no Rio de Janeiro, com Antônio Austregésilo Rodrigues de Lima, o pioneiro da Neurologia brasileira e primeiro professor da Cátedra de Neurologia da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, que ele assumiu em 1912[61]. Posteriormente em São Paulo, em 1925, com a indicação do professor Enjolras Vampré para a coordenação da Clínica Neurológica e Psiquiátrica da Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo. Posteriormente esta seria renomeada como Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo[2,58-60].

Figura 7: **A**. Antonio Austregésilo (1876-1960) e **B**. Enjolras Vampré (1885-1938).

Fonte: Acervo do autor.

Tanto Austregésilo como Vampré realizaram estágios em serviços de Neurologia de Paris, França, coordenados em sua maioria por discípulos do professor Charcot, como Pierre Marie e Babinski, além também de estágios no serviço do famoso professor Jules-Joseph Dejerine[2,58,59,60,61]. Há também que se destacar a contribuição de vários outros médicos e professores de Neurologia no desenvolvimento da especialidade da Neurologia no Brasil, como os nomes de José Martins da Cruz Jobim, José Francisco da Silva Lima, João Vicente Torres Homem, Juliano Moreira, João Carlos Teixeira Brandão, Francisco de Castro, Aloysio de Castro, Faustino Esposel e José Dantas de Souza Leite. Souza Leite realizou estágio no serviço do Professor Charcot em Paris, sob supervisão do Professor Pierre Marie, e publicou junto com Marie um trabalho de excepcional qualidade sobre a acromegalia, considerada a primeira descrição mundial da doença[62]. Deve-se lembrar ainda as contribuições dos professores Deolindo Augusto de Nunes Couto, Adherbal Pinheiro Machado Tolosa, Paulino Watt Longo, Paulo Pinto Pupo, Oswaldo Lange, Fausto Guerner, Antonio Branco Lefèvre e Celso Machado de Aquino[2,58]. Cumpre destacar no panteão da Neurologia brasileira a importante contribuição do neurofisiologista Aristides Leão que se tornou mundialmente conhecido pelo seu trabalho sobre a "depressão alastrante" ("*Leão's spreading depression*") publicado em 1945[63].

Figura 8: Aristides Leão (1914-1993).

Fonte: Acervo do autor.

A influência de outros serviços de Neurologia da Europa e de outros países do mundo na Neurologia brasileira não foi tão expressiva nos seus primórdios. Houve sim uma grande influência da Neurologia francesa na criação da Neurologia brasileira, no final do século XIX e no início do século XX. Mais tarde, já na década de 1950/1960 ocorreu uma maior influência da Neurologia britânica e, deve-se ressaltar, contudo, que a partir da segunda metade do século XX a escola neurológica brasileira passou a sofrer grande influência da moderna escola

de Neurologia dos EUA, o que se mantém até os dias atuais.

## REFERÊNCIAS


1.Finger S. Origins of Neuroscience. A history of explorations into brain function. New York: Oxford University Press; 1994.

2. Gomes MM. Marcos Históricos da Neurologia. Rio de Janeiro: Editora Científica Nacional; 1998.

3. Józefowicz RF. Neurophobia: The fear of neurology among medical students. Arch Neurol. 1994;51(4):328-329.

4. Solorzano GE, Józefowicz RF. Neurophobia: a chronic disease of medical students. Neurology. 2015;85(2):116-117.

5. Freeman WD, Valtz KA. The future of Neurology. Neurol Clin. 2010;28:537-561.

6. Fuller GN. Neurophilia: a fascination for neurology-a new syndrome. Pract Neurol. 2012;12(5):276-278.

7. Clifford Rose F. A short history of Neurology. The British contribution 1660-1910. Oxford: Butterworth Heinemann; 1999.

8. Feindel W. The beginnings of neurology: Thomas Willis and his circle of friends. In: Clifford Rose F (ed). A short history of Neurology. The British contribution 1660-1910. Oxford: Butterworth Heinemann; 1999. pp.1-18.

9. Bayat M. Pioneers in neurology: Leonardo da Vinci (1452-1519). J Neurol. 2020;267(7):2176-2178.

10. Pevsner J. Leonardo da Vinci's contributions to neuroscience. Trends in Neurociences. 2002;25(4):217-220.

11. Pevsner J. Leonardo da Vinci's studies of the brain. Lancet. 2019;393(10179): 1465-1472.

12. Guillain GJM. Charcot; his life-his work. New York: Paul B. Hoeber; 1959.

13. Goetz CG. Charcot: the clinician. The Tuesday lessons. New York: Raven Press; 1987.

14. Goetz CG, Bonduelle M, Gelfand T. Charcot: Constructing Neurology. New York: Oxford Univ Press; 1995.

15. Guinon G. Charcot Intime. Hommage a Charcot. Paris Medical. 1925;23:511-516.

16. Goetz CG. Chapter 15: Jean-Martin Charcot and the anatomo-clinical method of neurology. Handb Clin Neurol. 2010;95:203-212.

17. Goetz CG, Bonduelle M. Charcot as therapeutic interventionist and treating neurologist. Neurology. 1995; 45:2102-2106.

18. Miller H. Three great neurologists. Proc R Soc Med. 1967;60:399-405.

19. Lellouch A. Charcot, discoverer of diseases. Rev Neurol (Paris). 1994;150:506-510.

20. Kundu AKR. Charcot in Medical Eponyms. JAPI. 2004;53:716-718.

21. Souques A.Charcot Intime. La Presse Medicale. 1925;42:693-698.

22. Sigerson G. Lectures on the diseases of the nervous system by J-M Charcot. New York: Hafner Publishing Company; 1962.

23. Teive HAG. Charcot´s contribution to Parkinson's disease. Arq Neuropsiquiatr. 1998;56:141-145.

24. Teive HAG, Zavala JA, Iwamoto FM, Sa D, Carraro H Jr, Werneck LC. Contributions of Charcot and Marsden to the development of movement disorders in the 19th and 20th centuries. Arq Neuropsiquiatr. 2001;59:633-636.

25. Teive HAG, Chien HF, Munhoz RP, Barbosa ER. Charcot´s contribution to the study of Tourette´s syndrome. Arq Neuropsiquiatr. 2008;66(4):918-921.

26. Bonduelle M. Charcot, anatomo-pathologist. Arch Anat Cytol Pathol. 1994;42:171-180.

27. Teive HAG, Almeida SM, Arruda WO, Sá DS, Werneck LC. Charcot and Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 2001;59:295-299.

28. Almeida GM, Germiniani FMB, Teive HAG. The seminal role played by Pierre Marie in Neurology and Internal Medicine. Arq neuropsiquiatr. 2015;73(10):887-889.

29. Pedroso JL, Barsottini OG, Goetz CG. Babinski's contributions to cerebellar symptomatology: building the basis of the Neurological examination. Arq Neuropsiquiatr. 2013;71(12):973-975.

30. Philippon J, Poirier J. Joseph Babinski. A biography. Oxford University Press, New York; 2009.

31. Walusinski O. Georges Gilles de la Tourette. Beyond the eponym. Oxford University Press, New York; 2019.

32. Ellis H. Jules Joseph Dejerine: distinguished French neurologist. Br J Hosp Med. 2017;78(2):115.

33. Kondo GK, Schramm CC, Novaes MRR, Teive HAG. Jules Joseph Dejerine: and outstanding neurologist and Charcot´s enemy. Arq Neuropsiquiatr. 2018;76(5):353-354.

34. Teive HAG, Ferreira MG, Camargo CHF, Munhoz RP, Walusinski O. The duels of Pierre Marie and Jules Dejerine. Eur Neurol. 2020;83(3):345-350.

35. Lehmann HC, Hartung HP, Kiesseier BC. Jean-Martin Charcot in German neurology. Nervenarzt. 2004;75(2):187-192.

36. Aminoff MJ. Brown-Séquard. An improbable genius who transformed medicine. Oxford University Press, New York; 2011.

37. Vale TC, Cardoso F. Chorea: A journey through history. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2015;5:5-296.

38. Critchley M, Critchley EA. John Hughlings Jackson. Father of English Neurology. Oxford University Press, New York; 1998.

39. Scott A, Eadie M, Lees AJ. William Richard Gowers (1845-1915). Exploring the Victorian brain. A biography. Oxford University Press, New York; 2012.

40. Vale TC, Lees AJ, Cardoso F. A biosketch of William Richard Gowers with a new review of his inpatient case history notes. Arq Neuropsiquiatr. 2013;71:411-413.

41. Vale TC, Glass PG, Lees A, Cardoso F. Gowers' Queen Square case notes on chorea: a 21st century re-appraisal. Eur Neurol. 2013;69:48-52.

42. Goetz C. William Osler: on Chorea: on Charcot. Ann Neurol. 2000;47:404-407.

43. Walshe JM. History of Wilson's disease. Mov Disord. 2000;21:1422-1427.

44. Penfield W. Sir Gordon Morgan Holmes. J Neurol Sci. 1967;5:185-190.

45. Teive HAG, Germiniani FMB, Kowacs PA, Munhoz RP. Charcot, Mitchell and Less: Neurology free thinkers and their experiences of psychoactive drugs. Arq Neuropsiquiatr. 2016;74(12):1035-1038.

46. Teive HAG, Meira AT, Camargo CHF, Cardoso FEC. Tribute to Professor Andrew Lees. Arq Neuropsiquiatr. 2020;78(5):307-310.

47. Housman B, Bellary SS, Walters A, Mirzayan N, Tubbs RS, Loukas M. Moritz Heinrich Romberg (1795-1873): Early found of neurology. Clin Anat. 2014;27(2):147-149.

48. Rüdel R. Wilhelm Erb, founder and first president of the German society of neural medicine. Fortschr Neurol Psychiatr. 2001;69:S11-S17.

49. Steinberg H, Wagner A. Wilhelm Erb's years in Leipzig (1880-1883) and their impact on the history of neurology. Eur Neurol. 2013;70:267-275.

50. Faber I, Pereira ER, Martinez ARM, França Jr M, Teive HAG. Hereditary spastic paraplegia from 1880 to 2017: an historical review. Arq Neuropsiquiatr. 2017;75(11): 813-818.

51. Engelhardt E, Gomes MM. Alzheimer's 100th anniversary of death and his contribution to a better understanding of Senile dementia. Arq Neuropsiquiatr. 2015;73(2):159-162

52. Rodrigues e Silva AM, Geldsetzer F, Holdorff B, *et al*. Who was the men who discovered the "Lewy bodies"? Mov Disord. 2010;25:1765-1773.

53. Goetz CG. Jean-Martin Charcot and Silas Weir Mitchell. Neurology. 1997;48(4):1128-1132.

54. Martinez ARM, Faber I, Martins CR, *et al*. Derek-Denny Brown: the man behind the ganglia. Arq Neuropsiquiatr. 2017;75(2):127-129.

55. Denny-Brown D. The basal ganglia and their relation to disorders of movement. Oxford University Press, London; 1962.

56. Fisher CM. Dr. Raymond Delacy Adams (1911-2008). An appreciation. The Neurologist. 2010;16(3):141-142.

57. Araújo TFS, Lange M, Zétola VH, Massaro A, Teive HAG. Charles Miller Fisher: ther 65th anniversary of the publication of his groundbreaking study, "Transient monocular blindness associated with hemiplegia". Arq Neuropsiquiatr. 2017;75(10):754-756.

58. Gomes MM, Teive HAG. História da Neurologia Brasileira. Cinquentenário da Academia Brasileira de Neurologia. Centenário da Neurologia Brasileira. OmniFarma, 1ª edição, São Paulo; 2012.

59. Reimão R. Ed. História da Neurologia no Brasil. São Paulo: Lemos Editorial; 1999.

60. Meira AT, Betini BG, Cardoso F, *et al*. First stages towards the establishement of Brazilian neurology faculties. Arq Neuropsiquuiatr. 2019;77(12):888-895.

61. Teive HAG, Sá DS, Neto OS, Silveira OA, Werneck LC. Professor Antonio Austregésilo: O pioneiro da Neurologia e do estudo dos distúrbios do movimento no Brasil. Arq Neuropsiquiatr. 1999;57:898-902.

62. Teive HAG, Lima PM, Germiniani FMB, Boguszewski CL. In the land of giants: the legacy of José Dantas de Souza Leite. Arq Neuropsiquiatr. 2015;73(7):630-632.

63. Teive HAG, Kowacs PA, Maranhão Filho P, Piovesan EJ, Werneck LC. Leão's cortical spreading depression: from experimental "artifact" to physiological principle. Neurology. 2005;65(9):1455-1459.

# PARTE 2
# NEUROANATOMIA BÁSICA

# CAPÍTULO 2

# NEUROANATOMIA DOS SULCOS E GIROS CEREBRAIS

**Vanessa Milanese Holanda Zimpel**

**Natally Santiago**

## INTRODUÇÃO

O interesse pela neuroanatomia existe desde a antiguidade, evidenciado em trepanação que data de aproximadamente 10.000 anos atrás. Durante a Era de Ouro da civilização grega, contribuições significativas foram feitas à neuroanatomia. Herófilo, Hipócrates e Vesalius também estudaram a anatomia do cérebro, ventrículos e cerebelo. Foi, entretanto, apenas no século XIX que descrições precisas sobre a anatomia dos lobos cerebrais e fissuras foram alcançadas pelo anatomista francês Gratiolet.

Por meio dos seus estudos anatômicos foi possível compreender que os sulcos e giros cerebrais são organizados numa disposição comum, apesar das variações anatômicas, e não mais de forma desorganizada descrita em estudos anteriores[1]. A evolução do conhecimento foi seguida de descrições relacionadas às funções e estrutura de cada área cerebral, e aprimorada ainda mais com o advento da microcirurgia para as abordagens cirúrgicas[2].

O conhecimento da anatomia microcirúrgica é fundamental para o planejamento e realização segura e precisa dos procedimentos neurocirúrgicos. O principal objetivo da abordagem neurocirúrgica é conseguir um acesso adequado, minimizando os riscos de lesão ao parênquima normal[3]. As divisões do parênquima cerebral variam conforme os critérios adotados[4].

A separação em lobos auxilia na descrição da anatomia. Um lobo é definido como uma região do cérebro separada das demais por sulcos e fissuras. Cada lobo é composto de vários giros, que são separados por sulcos. O conhecimento dos sulcos e giros permite ao cirurgião mais exatidão no planejamento da abordagem cirúrgica, na escolha do acesso e delimitação da craniotomia. É uma arma para maior precisão nesses procedimentos tão delicados.

Apesar de a superfície dos hemisférios cerebrais apresentar grande variabilidade, os principais sulcos, formados na vida fetal, têm localizações relativamente constantes, propiciando referências precisas[5]. Como o córtex cerebral tem localizações funcionais altamente específicas, a identificação dos sulcos e giros é de grande importância clínica e cirúrgica. Essa identificação possibilita a compreensão da anatomia da superfície súpero-lateral (convexidade) do cérebro, a localização de lesões, o planejamento cirúrgico e as vias para a abordagem através do sulco em procedimento microcirúrgico e através do giro em procedimento estereotáxico.

## SULCOS E GIROS DA FACE LATERAL DO CÉREBRO

A convexidade cerebral é delimitada acima pela borda súpero-medial do hemisfério cerebral, abaixo pela borda ínfero-lateral e, à frente, pela borda supraciliar.

### Lobo frontal

#### Sulco frontal superior

Acima da fissura silviana e anterior ao sulco pré-central, o lobo frontal é formado pelos giros frontais superior[6], médio e inferior, dispostos horizontalmente e separados pelos sulcos frontais superior e inferior[7].

Alterações no giro frontal superior e médio estão relacionadas à disfunção da memória de longo prazo[8].

### Sulco frontal inferior

Separa o giro frontal médio do giro frontal inferior. O giro frontal inferior, em conjunto ao lóbulo parietal inferior e ao córtex occipital inferior formam a circuitária relacionada ao reconhecimento facial[9].

### Sulco pré-central

Os giros pré e pós-central são dispostos obliquamente e delimitados pelos sulcos pré-central, central e pós-central. Esses giros dobram-se sobre a borda superomedial do hemisfério cerebral e fundem-se em torno da extremidade superior e medial do sulco central para formar o lóbulo paracentral. Esse lóbulo é delimitado, posteriormente, pela *pars marginalis* do sulco do giro do cíngulo, situada logo à frente da extremidade superior do sulco pós-central.

### Fissura de Sylvius

Essa fissura separa o lobo frontal do temporal. A localização das lesões da convexidade cerebral nos exames de imagem permite fazer a correlação clínico-anatômica. Essa localização permite também programar o acesso cirúrgico, pois os principais sulcos podem ser representados na superfície craniana através dos métodos clássicos da topografia cranioencefálica. O conceito de acesso microcirúrgico através das cisternas subaracnoideas e das fissuras, especialmente a fissura de Sylvius, foi estendido aos sulcos (via transsulcal)[10].

A abordagem trans-silviana do lobo temporal medial é comumente direcionada através ou adjacente ao sulco limitante inferior da ínsula, onde a abertura do corno temporal e exposição da amígdala e do hipocampo são etapas importantes[11].

O ápice insular está localizado profundamente na parte posterior e medial à *pars triangularis* do giro frontal inferior. É a parte mais proeminente e superficial da ínsula, vista da superfície lateral[12].

Na abordagem através da fissura de Sylvius, a abertura do sulco é seguida de incisão cortical no fundo do sulco e dissecção até o alvo cirúrgico[11]. Três sulcos são especialmente usados para abordar lesões cerebrais profundas: o sulco frontal superior, o sulco temporal superior e a junção do sulco intraparietal e sulco pós-central. O sulco frontal superior dá acesso ao corno frontal do ventrículo lateral. O sulco temporal superior dá acesso à amígdala, ao hipocampo e ao corno temporal do ventrículo lateral. A secção da substância branca no fundo da junção do sulco intraparietal e sulco pós-central leva ao trígono do ventrículo lateral[13].

## Lobo parietal

### Sulco pós-central

Delimita o giro pós-central que se localiza entre o sulco central e o sulco pós-central. Posterior ao sulco pós-central, anterior à linha imaginária que une o sulco parieto-occipital à incisura pré-occipital, encontra-se o lobo parietal, que é subdividido pelo sulco intraparietal nos lóbulos parietais superior e inferior.

### Lóbulo parietal superior

O lóbulo parietal inferior é subdividido nos giros supramarginal, anteriormente, e angular, posteriormente. Posterior à linha de divisão dos lobos parietal e occipital, encontra-se a face lateral do lobo occipital, formada por três pequenos giros (superior, médio e inferior), dispostos longitudinalmente.

### Lóbulo parietal inferior

O giro temporal superior funde-se com o lóbulo parietal inferior.

## Lobo temporal

Os lobos temporal e occipital são delimitados pela metade inferior da linha imaginária que liga a extremidade superior do sulco parieto-occipital à incisura pré-occipital. A anatomia da convexidade cerebral apresenta grande importância prática, tanto em clínica como em cirurgia.

### Sulco temporal superior

Abaixo da fissura silviana a face súpero-lateral do lobo temporal é formada pelos giros temporais superior, médio e inferior, delimitados pelos sulcos temporais superior e inferior.

### Sulco temporal inferior

O limite entre os giros temporais médio e inferior frequentemente não são bem definidos, porque o sulco temporal inferior é frequentemente interrompido por pontes girais[14]. Os giros temporais médio e inferior fundem-se com o lobo occipital (Figura 1).

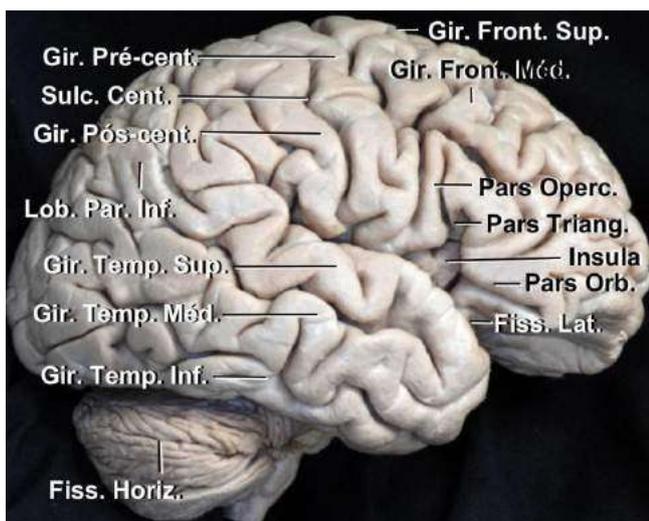



Figura 1: Visão da superfície lateral do cérebro. Cent.: central; Fiss.: fissura; Front.: frontal; Gir.: giro; Hor.: horizontal; Inf.: inferior; Lat.: lateral; Lob.: Lóbulo; Méd.: médio; Operc.: opercularis; Orb.: orbicularis; Par.: Parietal; Pós-cent.: pós-central; Pré-cent.: pré-central; Sulc.: sulco; Sup.: superior; Temp.: temporal; Triang.: triangularis.

Fonte: Os autores, 2021.

# SULCOS E GIROS DA FACE MEDIAL DO CÉREBRO

## Lobo frontal

### Giro frontal superior

O giro frontal superior é uma região importante implicada em uma variedade de tarefas, incluindo movimento motor, memória de trabalho, estado de repouso e controle cognitivo. Na face medial do cérebro localiza-se superiormente ao sulco do cíngulo[15].

### Sulco do cíngulo

Delimita superiormente o giro do cíngulo que tem extensas conexões com as regiões cerebrais vizinhas e forma uma parte importante do sistema límbico. O giro do cíngulo está localizado na superfície medial dos hemisférios cerebrais, acima do corpo caloso. Pode ser subdividido anatomicamente em anterior e posterior e de acordo com a função e, de forma correspondente, as crises epilépticas com origem no cíngulo mostram uma semiologia muito variada[16].

## Lobo temporal

O lobo temporal encontra-se inferior ao sulco lateral (fissura silviana) e linha horizontal imaginária (linha temporo-occipital), limitado posteriormente por outra linha vertical imaginária (linha parietotemporal lateral) unindo a incisura pré-occipital ao sulco parieto-occipital.

O segmento anterior da superfície mesial da região temporal é formado pelo *uncus* e pelo córtex entorrinal. O *uncus* possui um segmento anterior e um posterior, que se unem em uma proeminência dirigida medialmente, o ápice do *uncus*. O segmento anterior do *uncus*, uma parte do giro para-hipocampal, envolve o giro semilunar e o giro *ambiens*. O giro semilunar está posicionado na parte superior do segmento anterior, acima do núcleo cortical da amígdala. Superolateralmente, esse

giro é isolado da substância perfurada anterior pelo sulco entorrinal e trato óptico e anteromedialmente, do giro *ambiens* pelo sulco semianular.

### Giro ambiens

O giro *ambiens*, formado principalmente pelo córtex entorrinal, ocupa as partes anterior e inferior desse segmento. As divisões superior e inferior do segmento uncal posterior são separadas pelo sulco uncal. A parte inferior, formada pelo giro para-hipocampal, é ocupada pela região entorrinal[17].

## Lobo occipital

O lobo occipital atraiu particular interesse científico desde a segunda metade do século XIX. Na verdade, diferentes técnicas foram implementadas para abordar os relatos anatomofuncionais desta área altamente eloquente. Inicialmente, Brodmann (1909), Economo e Koskinas (1925) focaram na organização citoarquitetônica. A classificação do córtex occipital nas áreas de Brodmann 17, 18 e 19 mantém-se até os dias de hoje.

### Sulco semilunar

O sulco semilunar é em forma de lua crescente, com orientação vertical sulco com sua concavidade voltada para o polo occipital.[18] Em 10%, o sulco semilunar dá origem a um pequeno ramo, que corre posteriormente e perpendicular à haste principal. Este ramo normalmente surge da porção média do sulco semilunar. Em cerca de 5% dos hemisférios, o sulco é encontrado na superfície occipital basal.

### Sulco occipital transverso

O sulco transverso occipital é relativamente constante, é um sulco vertical e geralmente surge ao final do sulco intraoccipital. O ponto de encontro do sulco intraoccipital com o occipital transverso divide este sulco em um segmento superior e inferior.

### Sulco calcarino

O sulco calcarino é um sulco consistente e se origina no nível do istmo do giro do cíngulo.[19] Exibe uma trajetória póstero-superior, atingindo a área do polo occipital. Quatro padrões morfológicos diferentes podem ser observados, sendo o mais comum o de um “M” ou morfologia em forma de V reverso[18].

### Sulco retrocalcarino

Este sulco aparece como a bifurcação terminal da fissura calcarina. Foi detectado em cerca 10% dos casos, exibindo uma preponderância lateral esquerda de 75%.

### Sulco occipitopolar

O sulco occipitopolar pode ser identificado em cerca de 1/4 dos hemisférios. Este pequeno sulco em forma de crescente aparece como um recorte curto e raso, encontrado na parte posterior e paralelo ao sulco semilunar.

O giro descendente é detectado em cerca de 10% dos hemisférios, quando ambos os sulcos retrocalcarino e occipitopolar estão presentes[18]. Esse giro aparece como uma fina faixa cortical entre os dois sulcos, acima mencionados, situando-se imediatamente anterior ao ápice do polo occipital (Figura 2).

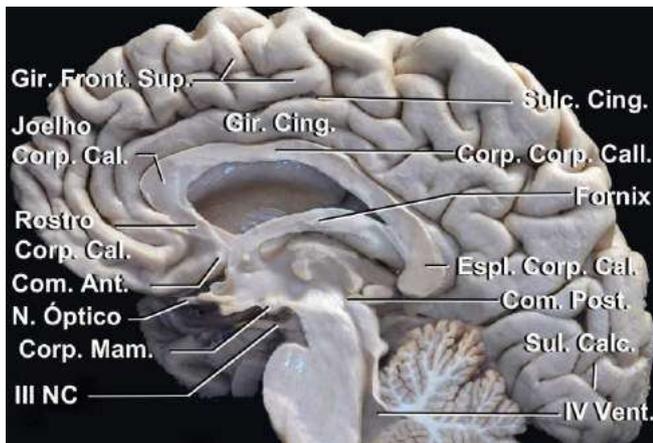



Figura 2: Visão da superfície medial do cérebro. Ant.: anterior; Calc.: calcarino; Call.: caloso; Cing.: cíngulo; Com.: comissura; Corp.: corpo; Espl.: esplênio; Fiss.: fissura; Front.: frontal; Gir.: giro; Inf.: inferior; Lat.: lateral; Mam.: mamilar; N.: nervo; Operc.: opercularis; Orb.: orbicularis; Par.: Parietal; Sulc.: sulco; Sup.: superior; Vent.: ventrículo.

Fonte: Os autores, 2021.

## SULCOS E GIROS DA FACE SUPERIOR DO CÉREBRO

### Lobo frontal

#### Giro frontal superior

O giro frontal superior está relacionado à capacidade de manter e manipular informações de maneira flexível por um curto período de tempo, o que constitui um componente importante da cognição[20].

#### Sulco central

O sulco central mostra uma linha oblíqua de dentro para fora na vista de convexidade (Figura 3). O sulco central pode ser identificado com essa técnica em cerca de 77% dos hemisférios. Essa técnica de identificação do sulco central é muito importante não só para a volumetria, mas também para o diagnóstico clínico[21].

### Lobo parietal

Ele é responsável pela percepção, sensação e integração da entrada sensorial com o sistema visual. Abriga o córtex somatossensorial primário, que está localizado no giro pós-central, posterior ao sulco central. Também é responsável por receber informações sensoriais contralaterais.

Danos ao córtex parietal dominante levam à síndrome de Gerstmann. As características dessa síndrome incluem dificuldade para escrever (agrafia), dificuldade com matemática (acalculia), agnosia dos dedos e desorientação esquerda-direita. O dano ao lobo parietal não dominante leva à agnosia do lado contralateral do mundo, também conhecida como síndrome de negligência hemiespacial. Pacientes com lesões no lobo parietal não dominante apresentam dificuldade com o autocuidado, como curativo e lavagem. A lesão bilateral nas áreas de associação visual parietais é conhecida como síndrome de Balint, caracterizada por uma incapacidade de controlar voluntariamente o olhar (apraxia ocular), incapacidade de integrar componentes de uma cena visual (simultagnosia) e a incapacidade de alcançar com precisão um objeto com orientação visual[22].

Na superfície superior do cérebro, localizamos o lóbulo parietal superior posteriormente ao sulco pós-central (Figura 3).

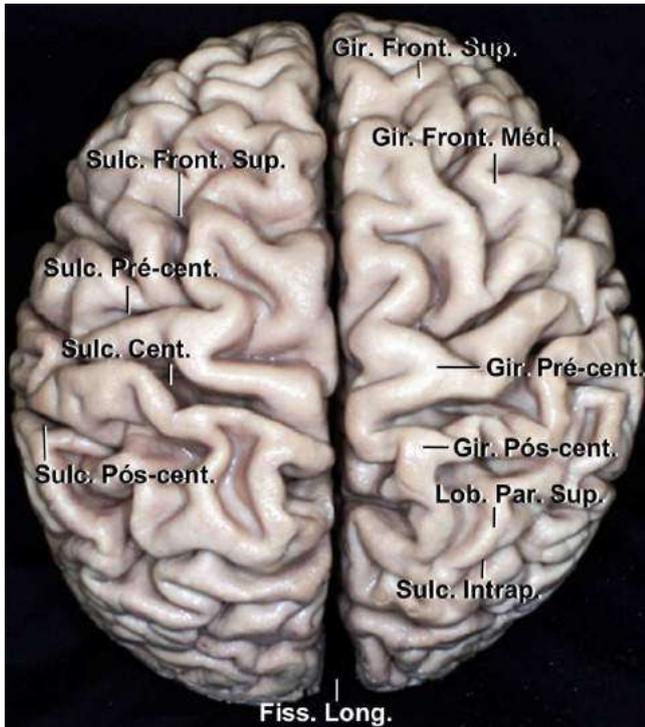



Figura 3: Visão da superfície superior do cérebro. Call.: caloso; Cing.: cíngulo; Com.: comissura; Corp.: corpo; Espl.: esplênio; Fiss.: fissura; Front.: frontal; Gir.: giro; Inf.: inferior; Intrap.: intraparietal; Lat.: lateral; Lob.: Lóbulo; Long.: longitudinal; Méd.: médio; Par.: Parietal; Pós-cent.: pós-central; Pré-cent.: pré-central; Sulc.: sulco; Sup.: superior.

Fonte: Os autores, 2021.

Figura 4: Visão da superfície inferior do cérebro. Ant.: anterior; Call.: caloso; Cing.: cíngulo; Col.: colateral; Com.: comissura; Corp.: corpo; Espl.: esplênio; Fiss.: fissura; Front.: frontal; Gir.: giro; Inf.: inferior; Intrap.: intraparietal; Lat.: lateral; Lob.: Lóbulo; Long.: longitudinal; Mam.: mamilar; Méd.: médio; Orb.: orbitário; Olf.: olfatório; Para-hip.: para-hipocampal; Par.: Parietal; Post.: posterior; Subst.: substância; Sulc.: sulco; Sup.: superior; Trig.: trígono.

Fonte: Os autores, 2021.

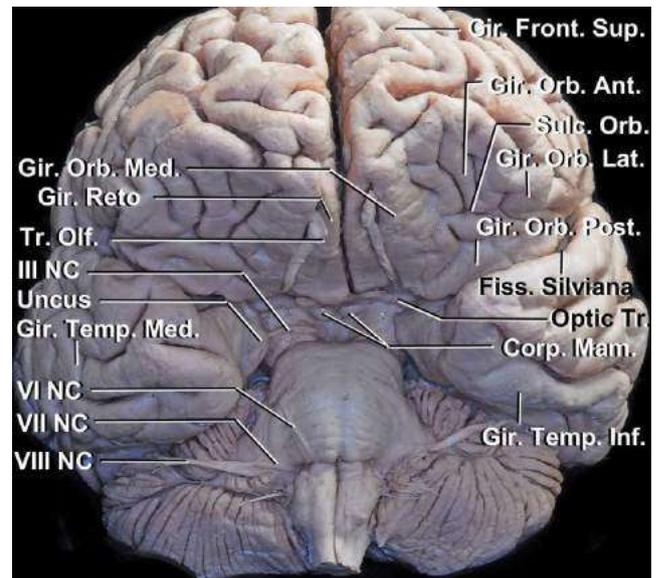



Figura 5: Visão da superfície antero-inferior do cérebro. *Ant.*: anterior; C.: craniano; *Call.:* caloso; *Cing.*: cíngulo; *Col.:* colateral; *Com.:* comissura; *Corp.:* corpo; *Espl.:* esplênio; *Fiss.*: fissura; *Front.*: frontal; *Gir.:* giro; *Inf.:* inferior; *Intrap.:* intraparietal; *Lat.:* lateral; *Lob.:* Lóbulo*; Long.*: longitudinal; *Mam.:* mamilar*; Méd.:* médio*; N.:* nervo; *Orb.:* orbitário; *Olf.:* olfatório; Para-hip.: para-hipocampal; *Par.:* Parietal; *Post.:* posterior; *Subst.:* substância; *Sulc.:* sulco; *Sup.:* superior; *Temp.:* temporal; Tr.: trato.

Fonte: Os autores, 2021.

## SULCOS E GIROS DA FACE INFERIOR DO CÉREBRO

### Lobo frontal

O lobo frontal é o maior lobo do cérebro, situado à frente do sulco central.

#### Sulco olfatório

Delimita medialmente o giro orbital medial. Em uma visão inferior e anterior do cérebro, podemos visualizar os giros orbitários anterior, medial, lateral e posterior, separados do giro reto pelo sulco olfatório (Figuras 4 e 5).

### Sulcos orbitários

São eles: sulco orbital medial, sulco orbital lateral, sulco orbital transverso e sulco orbital intermediário. Os sulcos orbitários medial e lateral podem ser divididos em porções anterior e posterior levando em consideração sua conexão com o sulco transverso. Esses sulcos delimitam o giro orbital. O giro orbital anterior está situado anterior ao sulco transverso e entre as porções anteriores dos sulcos orbital lateral e medial. O giro orbital medial está situado medial ao sulco orbital medial, lateral ao sulco olfatório. O giro orbital lateral está situado lateralmente ao sulco orbital lateral e se junta a *pars orbitalis* do giro frontal inferior[23]. O giro orbital posterior está situado posteriormente ao sulco orbital transverso (Figuras 4 e 5). As áreas inferolaterais do hemisfério dominante (geralmente lado esquerdo) do lobo frontal são a área de linguagem expressiva (área de Broca, áreas de Brodmann 44 e 45), para a qual o dano resultará em um tipo de afasia expressiva. Outras áreas do lobo frontal, incluindo a área orbitofrontal e a área frontal medial, estão envolvidas em uma variedade de processos de funcionamento superior, como a regulação de emoções, interações sociais e personalidade.

Os lobos frontais são essenciais para decisões e interações mais difíceis que são essenciais para o comportamento humano. Portanto, danos a essa área podem resultar em desinibição e déficits de concentração, orientação e julgamento. Uma lesão do lobo frontal também pode resultar em regressão ou ressurgimento de reflexos primitivos. Os campos oculares frontais são a área central de controle do movimento ocular sacádico e danos a esta área podem causar desvio do olho para o lado da lesão.

## Lobo Temporal

Na superfície basal, existem dois importantes sulcos a serem conhecidos: o sulco occipito-temporal e o colateral.

### Giro fusiforme

O sulco occipito-temporal está localizado entre o giro temporal inferior e o giro fusiforme. Ambos têm uma orientação anterior posterior.

### Giro para-hipocampal

O sulco colateral projeta-se para a cavidade ventricular formando a eminência colateral lateral ao corpo do hipocampo, sendo um ponto de referência anatômico útil para orientação microcirúrgica. A eminência colateral é o limite lateral da amigdalohipocampectomia seletiva.

O sulco colateral localiza-se entre o giro fusiforme e para-hipocampal (Figuras 4 e 5). Esse giro relaciona-se inferiormente com o hipocampo, sendo que essa estrutura lateralmente tem relação com a fissura colateral e com o giro fusiforme[24].

O giro para-hipocampal se estende para frente para formar a metade inferior da parte posterior do *uncus*, a cabeça do hipocampo forma a metade superior, enquanto a amígdala forma a metade anterior.

O *uncus* é dividido em três segmentos: anterior e posterior que se fundem em um ápice que se projeta medialmente. A amígdala funde-se supero-medialmente, ao longo da borda lateral do trato óptico, no globo pálido sem uma demarcação clara[11]. O ápice do *uncus* estende-se medialmente acima da incisura tentorial e é posicionado lateralmente ao nervo oculomotor e medial ao recesso uncal que se estende medialmente entre a amígdala e a cabeça do hipocampo[14].

A superfície inferior do segmento uncal anterior é ocupada pelo córtex entorrinal que é limitado no lado lateral pelo sulco rinal, anteriormente, e o sulco colateral, posteriormente. Os limites posteriores da área entorrinal e *uncus* são considerados iguais. A cabeça do hipocampo forma a parte superior do *uncus*, enquanto a fímbria do fórnice está presente em seu limite posterior[17, 24].

## CONCLUSÃO

Na atualidade, dispomos de recursos que podem nos auxiliar significativamente no planejamento cirúrgico, como a neuronavegação e a estereotaxia. Entretanto, o conhecimento da anatomia cerebral é fundamental. É mandatório o conhecimento das relações entre a anatomia óssea e sua relação com os sulcos e giros. Assim como a possibilidade de acessar lesões por meio de sulcos e fissuras. O conhecimento anatômico inclui também conhecimento das funções das estruturas cerebrais para adequado planejamento de monitorização intra-operatória, proteção das áreas eloquentes, menor risco de lesão de tecido saudável e melhores resultados cirúrgicos.

## REFERÊNCIAS


1. Ribas GC. The cerebral sulci and gyri. Neurosurgical Focus. 2010;28(2):E2.

2. Türe U, Yaşargil MG, Friedman AH. Fiber dissection technique: lateral aspect of the brain. Neurosurgery. 2000;47:417-426.

3. Pouratian N, Bookheimer SY. The reliability of neuroanatomy as a predictor of eloquence: a review. Neurosurg Focus. 2010;28(2):E3.

4. Ribas GC, Yasuda A, Ribas EC, Nishikuni K, Rodrigues AJ Jr. Surgical anatomy of microneurosurgical sulcal key points. Neurosurgery. 2006;59(4 Suppl2):177-210.

5. Gusmão S, Ribas GC, Silveira RL, Tazinaffo U. Localização dos sulcos e giros da face súpero-lateral do cérebro na tomografia computadorizada e na ressonância magnética. Arq Neuropsiquiatr. 2001;59(1):65-70.

6. Li W, Qin W, Liu H, *et al*. Subregions of the human superior frontal gyrus and their connections. Neuroimage. 2013;78:46-58.

7. Yagmurlu K, Vlasak AL, Rhoton AL Jr. Three-dimensional topographic fiber tract anatomy of the cerebrum. Neurosurgery. 2015;11:274-305.

8. Chen ZX, Xue L, Liang CY, *et al*. Specific marker of feigned memory impairment: The activation of left superior frontal gyrus. J Forensic Leg Med. 2015;36:164-71.

9. Kowatari Y, Yamamoto M, Takahashi T, *et al*. Dominance of the left oblique view in activating the cortical network for face recognition. Neurosci Res. 2004;50(4):475-480.

10. Yaşargil MG, Cravens GF, Roth P. Surgical approaches to “inaccessible” brain tumors. Clin Neurosurg. 1988;34:42-110.

11. Ribas EC, Yagmurlu K, Wen HT, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the inferior limiting insular sulcus and the temporal stem. J Neurosurg. 2015;122(6):1263-1273.

12. Pastor-Escartín F, García-Catalán G, Holanda VM, *et al*. Microsurgical Anatomy of the Insular Region and Operculoinsular Association Fibers and its Neurosurgical Application. World Neurosurg. 2019;129:407-420.

13. Harkey HL, al-Mefty O, Haines DE, Smith RR. The surgical anatomy of the cerebral sulci. Neurosurgery. 1989;24(5):651-654.

14. Frigeri T, Rhoton A, Paglioli E, Azambuja N. Cortical projection of the inferior choroidal point as a reliable landmark to place the corticectomy and reach the temporal horn through a middle temporal gyrus approach. Arq Neuropsiquiatr. 2014;72(10):777-781.

15. Briggs RG, Khan AB, Chakraborty AR, *et al*. Anatomy and White Matter Connections of the Superior Frontal Gyrus. Clin Anat. 2020;33(6):823-832.

16. Powell R, Elwes R, Hamandi K, Mullatti N. Cingulate gyrus epilepsy. Pract Neurol. 2018;18(6):447-454.

17. Parmar SK, Pruthi N, Ravindranath R, Ravindranath Y, Somanna S, Philip M. Anatomical Variations of the Temporomesial Structures in Normal Adult Brain-A Cadaveric Study. J Neurosci Rural Pract. 2018;9(3):317-325.

18. Koutsarnakis C, Komaitis S, Drosos E, *et al*. Mapping the superficial morphology of the occipital lobe: proposal of a universal nomenclature for clinical and anatomical use. Neurosurg Rev. 2021;44(1):335-350.

19. Baydin S, Gungor A, Holanda VM, Tanriover N, Danish SF. Microneuroanatomy of the Anterior Frontal Laser Trajectory to the Insula. World Neurosurg. 2019;132:e909-e921.

20. Alagapan S, Lustenberger C, Hadar E, Shin HW, Fröhlich F. Low-frequency direct cortical stimulation of left superior frontal gyrus enhances working memory performance. Neuroimage. 2019;184:697-706.

21. Hayashi N, Sakuta K, Minehiro K, *et al*. Development of identification of the central sulcus in brain magnetic resonance imaging. Radiol Phys Technol. 2011;4(1):53-60.

22. Javed K, Reddy V, Lui F. Neuroanatomy, Cerebral Cortex. 2021. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

23. Rodrigues TP, Rodrigues MA, Paz Dde A, *et al*. Orbitofrontal sulcal and gyrus pattern in human: an anatomical study. Arq Neuropsiquiatr. 2015;73(5):431-435.

24. Isolan GR, Azambuja N, Paglioli Neto E, Paglioli E. Hippocampal microsurgical anatomy regarding the selective amygdalohippocampectomy in the Niemeyer’s technique perspective and preoperative method to maximize the corticotomy. Arq Neuropsiquiatr. 2007;65(4A):1062-1069.

# CAPÍTULO 3

# NEUROANATOMIA FUNCIONAL DO CÓRTEX CEREBRAL

**Hugo Leonardo Doria-Netto**

**Raphael Vicente Alves**

## NEUROANATOMIA FUNCIONAL

O sistema nervoso central (SNC) pode ser estudado conforme divisões e critérios morfológicos, embriológicos, histológicos, genéticos, funcionais ou baseado na sua segmentação pelo sistema nervoso periférico (metameria). A divisão morfológica do SNC é a mais empregada na prática médica e tem importância fundamental para a compreensão da arquitetura básica desse complexo sistema[1,2]. Para o córtex cerebral, em especial, o conhecimento anatômico é condição *sine qua non* para a adequada prática neurológica e neurocirúrgica. Esta classificação, baseada na subdivisão do córtex cerebral em lobos por sulcos, fissuras e linhas imaginárias, não corresponde a uma divisão funcional, pois, em um determinado lobo cerebral, podemos ter áreas corticais com diferentes funções.

Conforme didaticamente exposto na afirmação do professor de medicina francês Jean Fernel (1497-1558) de que "a anatomia é para a fisiologia o que a geografia é para a história: ela descreve o teatro dos eventos", o profundo conhecimento anatômico da superfície cortical é a base geográfica inicial para o estudo, ainda mais complexo, da neuroanatomia funcional cortical[3]. Ambos os campos do conhecimento devem ser correlacionados durante o estudo, pois como relatou o neuropsiquiatria alemão Korbinian Brodmann (1868–1918) em seus estudos funcionais: "a localização funcional sem a liderança da anatomia é totalmente impossível"[4].

## CÓRTEX CEREBRAL

O córtex cerebral humano é a estrutura mais complexa do mundo biológico conhecido, o que está de acordo com a complexidade das funções dependentes dessa estrutura nervosa[1]. O córtex pode ser definido como uma fina camada de substância cinzenta que reveste o centro branco medular do cérebro. É constituído fundamentalmente por corpos neuronais, células da neuroglia e fibras nervosas amielínicas. Trata-se de uma das partes mais importantes do SNC, pois representa o ápice hierárquico de todo o sistema[1,5].

Ao córtex chegam os impulsos provenientes de todas as vias de sensibilidade, que aí são devidamente codificados, interpretados e podem se tornar conscientes. Do córtex saem os impulsos nervosos que comandam e iniciam os movimentos voluntários, e neste são processados os complexos fenômenos psíquicos[1,5].

Durante sua evolução, a extensão e a complexidade aumentaram progressivamente, atingindo o maior desenvolvimento na espécie humana, o que pode ser correlacionado com o grande desenvolvimento das funções intelectuais da nossa espécie (Figura 1).[1] Estima-se que no encéfalo humano existam cerca de 86 bilhões de neurônios e que os neurônios de associação representem a grande maioria dessa população neuronal (permitindo, assim, o complexo padrão comportamental da espécie humana)[1,9].

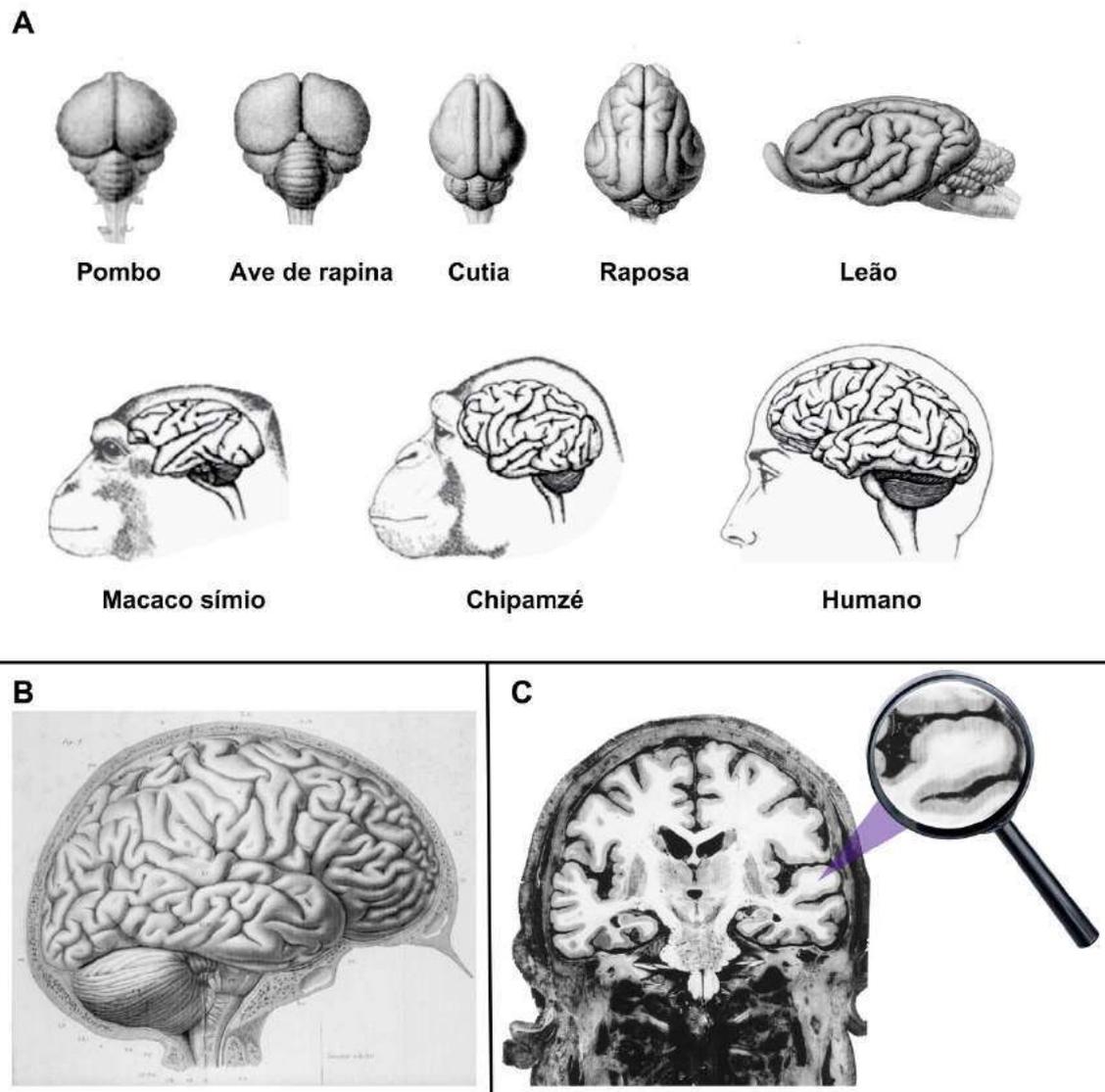



Figura 1: A. Desenvolvimento evolutivo do SNC. Owen dividiu os animais em lisencéfalos e girencéfalos conforme a presença de giros cerebrais. O encéfalo aumentou consideravelmente durante a filogênese, atingindo o máximo do desenvolvimento no encéfalo humano (as representações não estão em escala para melhor observação da superfície cortical). B. Gratiolet e Leuret mapearam os sulcos e fissuras corticais e demonstraram que, apesar das esperadas variações, os mesmos se dispõem conforme uma arquitetura básica. C. O aspecto típico do córtex cerebral humano é caracterizado por proeminências arredondadas (circunvoluções ou giros) delimitadas por sulcos e fissuras. Cerca de 2/3 da superfície cortical humana encontra-se "escondida" no interior dos sulcos e fissuras.

Fonte: Adaptada dos estudos de Gratiolet, 18547; e Hubel, 19798.

O córtex cerebral é completamente liso em um grande número de animais inferiores, motivo pelo qual o anatomista e paleontólogo inglês Richard Owen (1804-1892) os denominou de lisencéfalos[10]. Os animais superiores ou girencéfalos, pelo contrário, apresentam numerosos giros cerebrais (Figura 1)[10]. O aparecimento dos giros foi determinado pela grande expansão da superfície cortical sem que ocorresse um aumento concomitante e proporcional da caixa craniana. Assim, o extenso processo de dobramento da superfície cortical foi um evento poupador de espaço intracraniano. A consequência natural desse processo poupador de espaço é o aspecto típico do córtex cerebral humano, caracterizado por proeminências arredondadas delimitadas por sulcos e fissuras. Tais proeminências são denominadas de giros ou circunvoluções cerebrais[11]. Cada giro apresenta uma porção superficial, exposta, e uma porção oculta, intra-sulcal, que localiza-se nas paredes e no assoalho do sulco. Dessa forma, o córtex de cada hemisfério cerebral é uma lâmina contínua de matéria cinzenta com aproximadamente 2.200 $cm^2$, sendo um terço visível na superfície, enquanto aproximadamente dois terços da superfície encontra-se “enterrada” nas profundezas dos sulcos e fissuras (Figura 1)[10,11].

Vicq d’Azyr (1748–1794), médico e anatomista francês, descreveu as circunvoluções do cérebro humano, em 1786, observando as diferenças morfológicas com a anatomia cortical dos outros animais[4]. O neuroanatomista francês Louis Pierre Gratiolet (1815-1865), com base em estudos de anatomia comparada, distinguiu os giros em primários e secundários, a partir do aparecimento cronológico durante a evolução[7]. Gratiolet e seu professor François Leuret (1797–1851) também mapearam os sulcos e fissuras corticais e demonstraram que, apesar das esperadas variações, os mesmos se dispõem conforme um padrão básico e fundamental de desenvolvimento (Figura 1)[4,6,7,10].

Do ponto de vista funcional, as áreas corticais não são homogêneas, como se acreditava até o início do século XIX. As primeiras tentativas de correlacionar a anatomia cerebral à função começaram a partir de 1820, com os trabalhos de Franz Gall, Bouillaud, Robert Todd, Rolando e muitos outros, através da observação de déficits neurológicos secundários a alguma patologia[12]. No entanto, o conhecimento das correlações anátomo-funcionais das estruturas nervosas, por sua vez, só passaram a ser melhor esclarecidas a partir da segunda metade do século XIX[2]. Os pioneiros da localização das funções corticais cerebrais foram o cirurgião, anatomista e antropólogo francês Pierre Paul Broca (1824-1880) e o neurologista inglês John Hughlings Jackson (1835–1911)[2].

Broca, particularmente motivado e influenciado pelas recentes descrições de Gratiolet, introduziu o conceito de localização funcional cortical, pois demonstrou pela primeira vez que uma lesão, em uma região circunscrita do córtex, era responsável pela perda de uma determinada função cortical[2,13]. Em 1861, ele correlacionou uma lesão em uma área restrita do giro frontal inferior esquerdo (área de Broca) com a perda da expressão da linguagem[10].

Em 1870, o anatomista e fisiologista alemão Gustav Fritsch (1838-1927) e o neurologista e psiquiatra alemão Eduard Hitzig (1838-1907) conseguiram provocar movimentos de certas partes do corpo por estimulação elétrica em áreas específicas do córtex do cão[10]. Os trabalhos pioneiros de Hitzig e Fritsch incentivaram estudos subsequentes de localização funcional cortical por diversos outros pesquisadores, incluindo o neurologista escocês David Ferrier (1843–1928). Carl Wernicke (1848–1905), neuropatologista alemão, localizou em 1874 a área cortical humana responsável pela compreensão da linguagem (área de Wernicke) na região temporoparietal esquerda. Em 1892, o neurologista francês Joseph Jules Déjérine (1849–1917) descreveu a área cortical responsável pela leitura como localizada no giro angular esquerdo com base em achados clínico-anatômicos[2].

O surgimento da neurofisiologia gerou discussões calorosas entre os cientistas que

defendiam uma interpretação funcional holística do córtex e aqueles que acreditavam na localização funcional cortical[13]. Enquanto os seguidores de um conceito holístico enfatizavam o papel de todo o córtex na execução de qualquer função cerebral, aqueles favoráveis ao paradigma localizacionista estavam convencidos de que essas funções eram localizáveis em áreas corticais específicas[13].

Atualmente, as diversas localizações funcionais do córtex cerebral são consideradas especializações funcionais de determinadas áreas corticais e não compartimentos isolados e estanques[1]. Interessante notar que áreas do córtex funcionalmente relacionadas estão situadas próximas (ocupam sítios vizinhos)[5]. Áreas funcionais são distinguidas por sua estrutura celular, conectividade e propriedades de resposta fisiológica dos neurônios. Assim, uma área cortical é definida como funcionalmente distinta se os neurônios de tal área tiverem propriedades funcionais similares e conexões comuns[5].

## Citoarquitetura cortical

A estrutura do córtex cerebral humano é muito complexa e heterogênea, variando a distribuição dos neurônios (tanto em tipo quanto em localização) conforme as diferentes regiões corticais.[1] O córtex cerebral é a porção filogeneticamente mais desenvolvida e mais diferenciada do sistema nervoso. Para realizar as diferentes combinações de entrada e saída de informações, as células foram organizadas em um padrão laminar caracterizando então os córtices mais primitivos, chamados de arquicórtex (hipocampo) e paleocórtex (área piriforme olfativa). O neocórtex generalizado de mamíferos primitivos evoluiu simultaneamente do arquicórtex e do paleocórtex[2,14]. Assim, do ponto de vista estrutural, existem dois tipos básicos de córtex cerebral, definidos por Brodmann (1909) e pelo casal de neurocientistas alemães Oskar e Cécile Vogt (1919): alocórtex e isocórtex (Figura 2)[10,15,16]. Posteriormente, foi acrescido o mesocórtex (córtex de transição entre o alocórtex e o isocórtex que é encontrado nas estruturas paralímbicas, que incluem a porção anterior da ínsula, o córtex orbitofrontal posterior e parte do lobo temporal)[10].

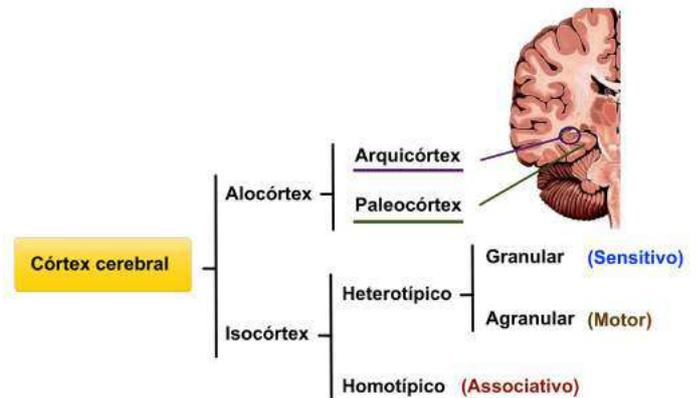



Figura 2: Os tipos básicos de córtex cerebral definidos por Brodmann: alocórtex e isocórtex. No homem, o arquicórtex está localizado no hipocampo e o paleocórtex ocupa o uncus e parte do giro para-hipocampal. Todo o restante do córtex é classificado como isocórtex.

Fonte: Os autores, 2021.

O alocórtex corresponde às regiões corticais mais antigas do ponto de vista filogenético: arquicórtex e paleocórtex.

O arquicórtex é um tipo muito simples e primitivo de córtex que surge no cérebro de peixes e ciclóstomos. No homem, o arquicórtex está localizado no hipocampo (Figura 2)[10]. O primeiro sulco cerebral a aparecer filogeneticamente é o sulco que separa o arquicórtex das estruturas circundantes (ou seja, o sulco hipocampal que separa o giro dentado do hipocampo do subículo para-hipocampal)[14].

O paleocórtex ocupa o *uncus* e parte do giro para-hipocampal (Figura 2). O segundo sulco cerebral a aparecer filogeneticamente é o sulco rinal que separa, no lobo temporal medial, o paleocórtex (*uncus*), situado medialmente, do neocórtex (restante do polo temporal), situado lateralmente[14]. Ambos os sulcos hipocampal e rinal já estavam presentes nos primeiros mamíferos[14].

Todo o restante do córtex, aproximadamente cerca de 90% da superfície cortical, é classificado como neocórtex. O isocórtex corresponde ao neocórtex (córtex filogeneticamente mais recente)

(Figura 2)[1,5].

No isocórtex existem seis camadas corticais (ao menos durante o período embrionário). No alocórtex, o número de camadas é variável (entre três a cinco camadas), mas sempre menor do que seis (mesmo nas fases mais precoces do desenvolvimento) e sem um padrão uniforme[1,5,10].

As seis camadas do isocórtex são numeradas da superfície pial para a profundidade e recebem as seguintes denominações (Figura 3)[1,15,17]:

I: camada molecular (*lamina zonalis*);

II: camada granular externa (*lamina granularis externa*);

III: camada piramidal externa (*lamina pyramidalis*);

IV: camada granular interna (*lamina granularis interna*);

V: camada piramidal interna (ou ganglionar) (*lamina ganglionaris*); e

VI: camada de células fusiformes (ou multiforme) (*lamina multiformis*).

A camada molecular, situada superficialmente, é rica em fibras nervosas amielínicas de direção horizontal e contém poucos neurônios (células horizontais de Cajal). Nas demais camadas corticais predomina o tipo neuronal que dá nome à respectiva camada[1,10].

Neurônios granulares (células estreladas) são o principal interneurônio cortical e caracterizados por serem células receptoras do córtex. A densidade destes neurônios aumentou progressivamente durante a filogênese e, assim, possibilitou a existência de circuitos corticais cada vez mais complexos[1]. Neurônios piramidais são células de projeção, pois seus axônios, em geral, ganham a substância branca para constituir as fibras eferentes do córtex[1,5]. Neurônios fusiformes também são considerados neurônios efetuadores, pois seus axônios descendentes também ganham o centro branco medular do cérebro[1].

A segunda camada cortical (granular externa) contém a estria de Kaes e é formada principalmente pelas fibras talamocorticais que, antes de terminarem na camada granular, assumem trajeto horizontal[10].

A terceira camada cortical (piramidal externa) contém células piramidais grandes e de tamanho médio.

A quarta camada cortical (granular interna) contém a estria externa de Baillarger e é a principal camada receptora de projeção da superfície cortical (mais desenvolvida nas áreas sensitivas primárias). Na área visual primária, a estria da lâmina granular interna é muito desenvolvida e pode ser vista macroscopicamente (estria de Gennari)[10].

A quinta camada cortical (piramidal interna) contém a estria interna de Baillarger e é a principal camada efetuadora de projeção (mais desenvolvida na área motora primária). Ela é formada principalmente por células piramidais de tamanhos médio e grande e, na área motora primária, observam-se as células piramidais gigantes (Betz)[5,10].

A sexta camada cortical (multiforme) é uma camada de neurônios heterogêneos (por isso o nome multiforme) com predomínio das células piramidais pequenas. É a lâmina mais interna do córtex cerebral (adjacente à substância branca)[5,10].

O isocórtex possui diferentes arranjos organizacionais de suas camadas ao longo de toda a sua extensão, os quais estão relacionados aos diferentes papéis funcionais da superfície cortical (Figura 3). Dessa forma, as diversas áreas corticais podem ser classificadas, de acordo com suas características histológicas, conforme a Figura 2[1,5,15,18].

No isocórtex homotípico, as seis camadas corticais são sempre individualizadas. Já no isocórtex heterotípico, as seis camadas não podem ser claramente individualizadas no adulto, pois a estrutura laminar típica, que era encontrada nas fases mais precoces do desenvolvimento, foi substituída por um grande desenvolvimento de algumas das camadas (granular ou piramidal)[1,5]. Assim, no isocórtex heterotípico granular, característico de

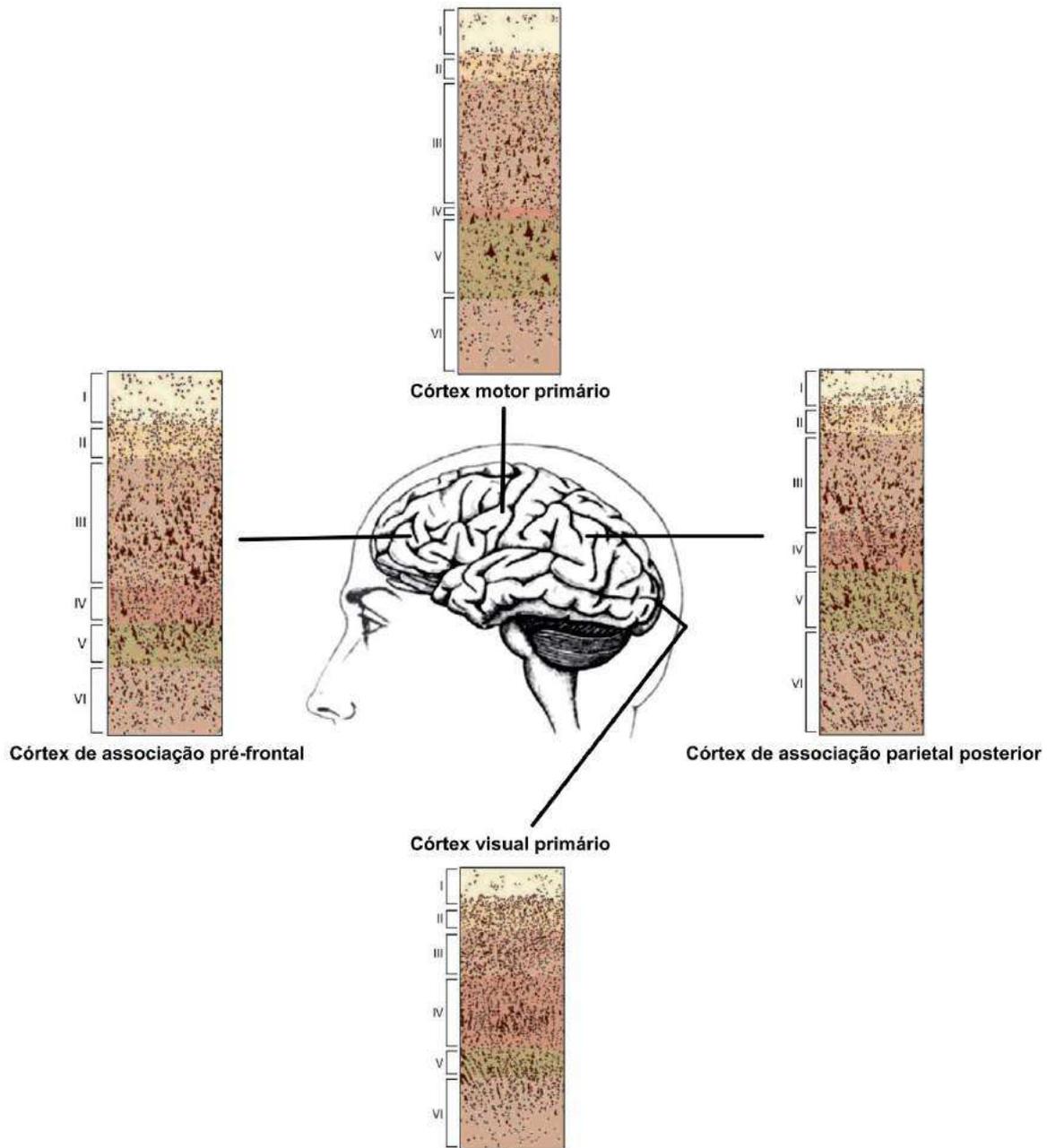



Figura 3: Camadas do isocórtex. A espessura de cada camada do isocórtex varia ao longo das superfície cortical. As áreas motoras tendem a ter camadas V mais proeminentes (isocórtex heterotípico agranular). As áreas sensitivas tendem a ter a camada IV mais proeminente (isocórtex heterotípico granular). No isocórtex homotípico, característico das áreas corticais de associação, não há um grande predomínio de neurônios piramidais ou granulares.

áreas corticais sensitivas, é evidenciada uma maior densidade neuronal de células granulares na camada IV, que invadem as camadas piramidais adjacentes (III e V) e dificultam a identificação histológica destas camadas piramidais (Figuras 2 e 3). No isocórtex heterotípico agranular, característico de áreas corticais motoras, é evidenciada uma maior densidade neuronal de células piramidais na camada V que invadem a camada granular (IV) e dificultam a identificação histológica desta camada granular (Figuras 2 e 3)[1,5].

Com espessura que varia entre 3 a 5 mm, acredita-se que o córtex cerebral abrigue cerca de 16 bilhões dos 86 bilhões de neurônios do encéfalo humano[2,9]. Uma das evidências de que a forma convoluta da superfície cortical seja uma estratégia para aumentar a sua área, em um espaço craniano limitado, é observar que a espessura cortical não varia de forma substancial nas diferentes espécies (quase sempre cerca de 2 a 4 mm de espessura)[5]. Os neurônios do córtex cerebral, independentemente da sua disposição estrutural, estão organizados em colunas, cada uma contendo entre 300 a 600 neurônios, que se conectam verticalmente. Estima-se que existam bilhões de colunas neuronais no córtex humano e esta estrutura vertical, que aumenta a eficiência computacional do córtex, constitui a sua unidade funcional[1,5].

Figura 4: "Mapa de Brodmann" – versão de 1914 (após uma série de modificações e feitas por Brodmann desde 1909). As áreas primárias, secundárias e terciárias foram coloridas de verde, amarelo e azul, respectivamente. As regiões foram destacadas tentando interpretar as descrições fornecidas por Brodmann em suas diversas publicações. Superfícies superolateral (A) e medial e basal (B) do cérebro.

Fonte: Baseado em Garey, 200615; e Judas *et al.*, 2012[19].

## Citoarquitetura cortical e localização funcional

O córtex cerebral pode ser dividido em numerosas áreas citoarquiteturais, havendo vários mapas, tendo sido publicados por diferentes autores na história da neurociência. No entanto, a classificação citoarquitetural mais aceita e utilizada, tanto na pesquisa clínica quanto na prática médica, é a proposta por Brodmann (Figura 4)[15,18].

A base da localização funcional de Brodmann é a subdivisão do córtex cerebral em áreas com estrutura celular e laminar semelhantes, usando o método de coloração de Nissl. Brodmann precocemente se convenceu de que apenas a análise histológica não permitiria a subdivisão funcional do córtex[16].

Parece que a teoria da evolução foi intensamente discutida entre Brodmann e Oskar Vogt (1870-1959), que fundaram o maior instituto de pesquisa do SNC dessa época em Berlim[13]. Isso resultou em estudos

comparativos de encéfalos de primatas humanos e não humanos, além da anatomia comparativa com encéfalos de muitos outros mamíferos (ele estudou pelo menos 64 espécies diferentes de vertebrados)[16]. A distribuição dos corpos celulares na massa cinzenta, a citoarquitetura das camadas corticais, a presença de tipos celulares específicos e o arranjo das células em grupos e colunas estavam entre as características que permitiram a Brodmann parcelar o córtex cerebral em "áreas funcionais" (Figura 4)[13]. A estrutura microscópica e a classificação dessas áreas estão em paralelo com a distinção evolutiva entre as subdivisões corticais antigas e novas. Com base nesse conceito integrativo (histologia com filogenia), Brodmann indicou, por meio de seu sistema de numeração, homologias entre áreas corticais de diferentes mamíferos (reforçando o significado da citoarquitetura e da topografia como argumentos importantes na neuroanatomia comparada)[13]. Um dos maiores méritos de Brodmann foi integrar as ideias evolutivas e a análise histológica do córtex com a localização funcional[13]. Dessa forma, uma área cortical tem uma história evolutiva. A identificação de uma área citoarquitetônica requer a demonstração de estruturas homólogas e a modificação de seu padrão laminar em estudos neuroanatômicos comparativos. O trabalho de parcelamento de Brodmann e a definição de uma área citoarquitetônica é, portanto, fundamentado na teoria da evolução do cérebro durante o longo e complexo processo filogenético[16].

## CLASSIFICAÇÃO HIERÁRQUICA FUNCIONAL

Funcionalmente, o encéfalo está organizado em áreas específicas. Estas localizações funcionais devem ser consideradas como especializações funcionais e não como compartimentos independentes do córtex humano[1].

Do ponto de vista funcional, as áreas corticais podem ser classificadas em dois grandes grupos: áreas de projeção e áreas de associação[1,5]. As áreas de projeção são as que recebem ou dão origem a fibras nervosas relacionadas diretamente com a sensibilidade ou com a motricidade. Assim, as áreas de projeção podem ser subdivididas em áreas sensitivas (isocórtex heterotípico granular) e motoras (isocórtex heterotípico agranular) (Figura 2)[1,5]. As áreas de associação estão relacionadas com o processamento mais complexo de informações. Nessas áreas prevalece o isocórtex homotípico, pois não sendo tais áreas nem sensitivas e nem motoras, não há um grande predomínio de neurônios granulares ou piramidais (Figura 2)[1,5].

O neuropsicólogo russo Alexander Luria (1902 – 1977) propôs uma divisão funcional didática do córtex cerebral baseada no grau de relacionamento de determinada área com as funções motoras e sensitivas (Figura 5)[1].

Áreas de projeção (diretamente relacionadas com a sensibilidade ou com a motricidade) são consideradas primárias. As áreas de associação podem ser divididas em secundárias e terciárias. Áreas secundárias são unimodais, pois estão relacionadas, fundamentalmente, com as áreas primárias. Assim, as áreas secundárias sensitivas recebem impulsos nervosos de uma determinada área primária sensitiva e as áreas secundárias motoras projetam fibras nervosas para uma determinada área motora primária. As áreas terciárias são supramodais, ou seja, não se relacionam diretamente com as funções sensitivas ou motoras. Tais áreas estão envolvidas com o processamento da atividade cortical superior (atividades psíquicas complexas, memória, pensamento abstrato, planejamento, etc.), ocupando o topo da hierarquia funcional do córtex cerebral. As áreas terciárias mantêm conexões com as diferentes áreas secundárias e terciárias da superfície cortical[1,5].

Durante o longo processo filogenético, houve um aumento expressivo das áreas corticais de associação. No homem, as áreas de associação terciária ocupam a maior parte da superfície cortical cerebral[1].

Para que se possa entender melhor a classificação funcional proposta por Luria, pode-se simplificar o complexo conceito, com o seguinte

exemplo: Ao chegar em casa, o indivíduo coloca a mão no bolso para pegar a chave. O objeto desejado é inicialmente reconhecido pelo tato (área somestésica primária), mesmo sem ser observado. A área somestésica primária emite aferências para a área de associação secundária para correta identificação e interpretação do objeto (comparação do formato do objeto com o conceito de chave previamente conhecido pelo indivíduo). No entanto, após a sensibilidade tátil inicial do objeto, na área sensitiva primária, e o seu reconhecimento, na área sensitiva secundária, é necessário definir o que fazer com a chave pela área de associação terciária (supramodal). Neste momento, o indivíduo vai refletir se está carregando tudo que desejava (terá que se lembrar de não esqueceu algo no carro, por exemplo). Definindo, pela área de associação terciária, que a melhor estratégia é entrar em casa para descansar, é necessário dar início ao plano motor para executar adequadamente o processo de retirar a chave do bolso e abrir a porta. O plano motor, com a sequência de movimentos harmônicos necessários (sequência, amplitude e força), é definido pela área motora secundária e enviado para a área motora primária para a execução final do movimento.

No exemplo, caso a área sensitiva primária fosse lesada, o indivíduo não teria sensibilidade tátil (não perceberia que o objeto encostou em sua mão). As áreas sensoriais primárias recebem a maior parte de sua informação do tálamo, que por sua vez, recebe sinais dos receptores periféricos. As áreas corticais sensoriais primárias são os locais "iniciais" do processamento cortical da informação sensorial. Se a lesão fosse na área sensitiva secundária, o indivíduo teria uma agnosia tátil e não seria capaz de reconhecer o objeto apenas pelo tato (apesar de perceber que está encostando em algo). A área sensorial primária transporta a informação a uma área adjacente e de ordem superior (área secundária) onde os neurônios seletivamente codificam as características específicas dos diferentes estímulos sensoriais e, em conjunto, processam informações complexas[5].

Caso a lesão fosse na área motora secundária, o paciente teria uma apraxia motora e não seria capaz de realizar um movimento harmônico e adequado capaz de encaixar perfeitamente a chave na fechadura (apesar de não ter um déficit motor propriamente dito). Áreas motoras de ordem superior (secundárias) são responsáveis pela codificação do planejamento dos movimentos (reais ou potenciais) e tal programa motor é transmitido ao córtex motor primário para a sua implementação (caso o movimento seja de fato realizado). Se a lesão fosse na área motora primária, o paciente teria uma paralisia do membro e não seria capaz de movimentar, pelo menos na plenitude da força, o braço. O córtex motor primário é o responsável cortical pelos movimentos voluntários dos membros e do tronco contralateral (é designado primário porque contém neurônios que ativam diretamente os neurônios motores somáticos). O córtex motor primário é o local cortical "final" no para o processamento do comando motor[5].

Por fim, uma lesão em áreas supramodais (terciárias) poderia acarretar déficits em funções corticais superiores, como memória, pensamento abstrato ou tomada de decisões estratégicas. Áreas de associação multimodais (terciárias) integram as diversas informações disponíveis e coordenam essa informação com um plano de ação (Figura 6).

Pode-se dizer que o fisiologista Jean Fernel sintetizou este conceito de forma poética em sua famosa afirmação: "O cérebro é a cidadela e morada da mente humana, a casa dos pensamentos e da razão, a fonte e origem do movimento e de todos os sentidos; ocupa o ponto mais alto do corpo, olhando para cima, mais próximo do céu"[3].

## Áreas primárias e secundárias

### Áreas sensitivas

As áreas sensitivas do córtex estão distribuídas nos lobos parietal, temporal, insular e occipital. Tais áreas são divididas em primárias (de projeção) e secundárias (de associação) (Figura 5). As áreas primárias recebem fibras talamocorticais do sistema

**Classificação funcional do córtex cerebral**

Córtex cerebral

Áreas de projeção (primárias)
- Sensitivas
- Motoras

Áreas de associação
- Secundárias (unimodais)
  - Sensitivas
  - Motoras
- Terciárias (supramodais)

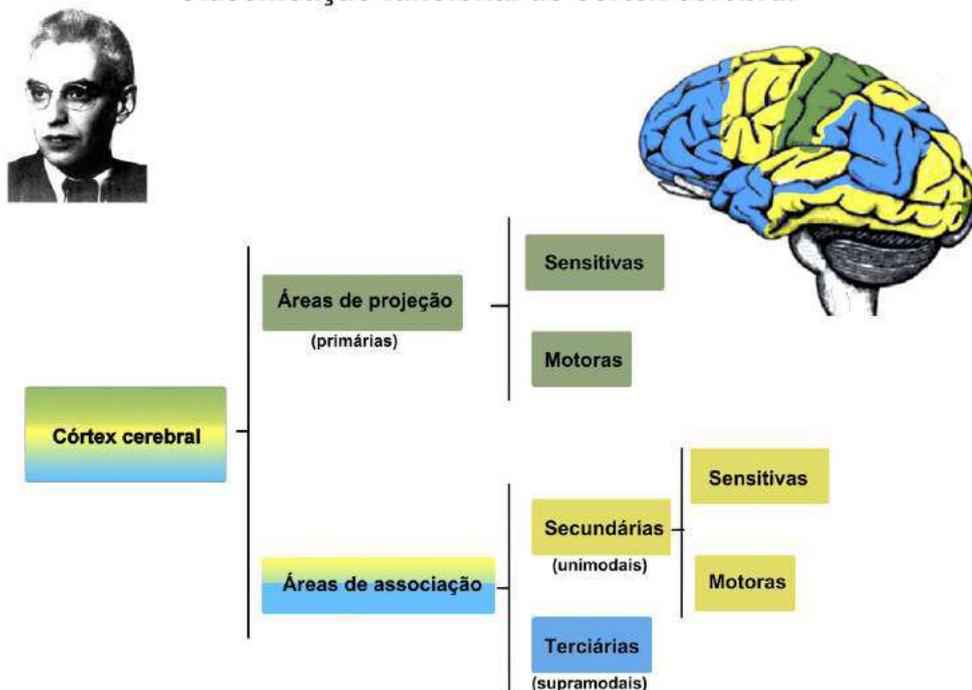



Figura 5: Luria propôs uma divisão funcional do córtex cerebral baseada no grau de relacionamento de determinada área com as funções motoras e sensitivas. Alexander Luria (1902 – 1977) está destacado na figura. No desenho esquemático do encéfalo humano, as diferentes áreas corticais estão coloridas conforme o padrão de cores adotado na chave (verde: áreas primárias; amarelo: áreas secundárias; e azul: áreas terciárias).

Fonte: Os autores, 2021.

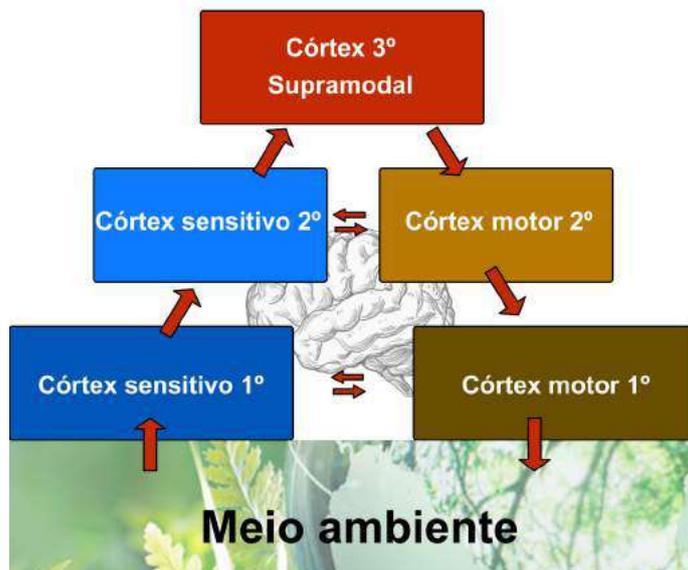



Figura 6: Desenho esquemático do sequenciamento hierárquico da informação no córtex cerebral. Áreas primárias estão diretamente relacionadas com a sensibilidade ou com a motricidade. As áreas secundárias sensitivas recebem impulsos nervosos de uma determinada área sensitiva primária e as áreas secundárias motoras projetam fibras nervosas para uma determinada área motora primária. As áreas terciárias são supramodais e não se relacionam diretamente com as funções sensitivas ou motoras (estão envolvidas com o processamento da atividade cortical superior). O processamento da informação sensorial no córtex cerebral tem início nas áreas sensoriais primárias, continua nas áreas de associação unimodal (secundárias) e completa-se nas áreas terciárias (supramodais). Os sistemas sensoriais também se comunicam com o córtex motor, pois para o ato motor adequado são necessárias informações sensoriais sobre o objeto, o corpo e o espaço. Após definida, pelas áreas terciárias, qual a melhor estratégia de interação com o meio ambiente.

Fonte: Os autores, 2021.

sensorial (exceto a área olfativa) e estão relacionadas à percepção inicial deste estímulo. As áreas secundárias estão relacionadas à caracterização e processamento adicional da informação[1,5]. Assim, a informação sensorial é processada de forma seriada, com cada área da cadeia neuronal desempenhando certas computações e transmitindo os resultados para a próxima área. As vias sensoriais, no entanto, não são exclusivamente seriais[5]. Em cada nível funcional, áreas de associação se projetam de volta para as áreas primárias e, dessa forma, modulam a atividade de neurônios das áreas primárias (por exemplo, o processamento da informação de áreas visuais secundárias podem originar sinais retrógrados que permitem os neurônios da área visual primária a analisar informações mais detalhadas de uma parte específica da face)[5]. Cada tipo de sensibilidade especial corresponde a uma área primária cortical, enquanto todas as formas de sensibilidade geral convergem para uma só área, a área somestésica.

### Sensibilidade somestésica

#### *Área somestésica primária (S1)*

A área somestésica primária está localizada no giro pós-central (áreas 1, 2 e 3 de Brodmann). A área 3 localiza-se na profundidade do sulco central, enquanto as áreas 1 e 2 localizam-se do bojo do giro (Figura 4). Em S1 se projetam as radiações talâmicas dos núcleos ventral posterolateral e ventral posteromedial do tálamo e, assim, trazem impulsos nervosos relacionados a temperatura, dor, pressão, tato, sensibilidade vibratória e propriocepção consciente do dimídio corporal oposto[1,5].

Existe uma correspondência entre as partes corporais e a área somestésica primária (somatotopia) que é representada, conforme representado por Penfield e Rasmussem, por um homúnculo sensitivo (Figura 7). Superomedialmente, neste homúnculo, localiza-se a área sensitiva dos órgãos genitais e do pé. Na borda superior do hemisfério localiza-se a área das pernas, tronco e braço. Na altura do segmento distal do sulco frontal superior localiza-se a extensa área sensitiva da mão que é seguida, mais inferiormente, pela área do segmento cefálico, onde a face e a boca também apresentam uma área cortical desproporcionalmente grande em relação à área corporal. Na porção mais baixa do giro pós-central localizam-se as áreas da língua e faringe[1,5].

O fato da representação cortical para a mão (especialmente dedos) e face (especialmente lábios) ser ampla demonstra o princípio de que sua extensão de uma parte do corpo depende da importância funcional desse segmento corporal para a biologia do animal, e não do tamanho do segmento corporal[1,5].

Modalidades mais grosseiras de sensibilidade, como o tato não discriminativo (protopático) e a sensibilidade térmica e dolorosa, são processadas inicialmente já em nível talâmico e podem permanecer mesmo em pacientes com lesões extensas de S1[1].

#### *Área somestésica secundária (S2)*

A área somestésica secundária está localizada no lobo parietal superior, logo posterior a S1 (área 5 e parte da área 7 de Brodmann) (Figura 4). Lesões de áreas secundárias causam, principalmente, dificuldade de reconhecer e caracterizar estímulos táteis (agnosia tátil)[1,5]. S2 também está associada a um circuito relacionado à imitação de aprendizagem motora (sistema neurônios-espelho).

### Sensibilidade visual

#### *Área visual primária (V1)*

A área visual primária está localizada nos lábios do segmento posterior do sulco calcarino (área 17 de Brodmann) (Figura 4). Esta área, também denominada de córtex estriado, está na face medial do lobo occipital e engloba o giro lingual (occipitotemporal medial) e a porção inferior do cuneo. Em V1 se projetam as fibras da radiação óptica (trato geniculocalcarino) que se originam no

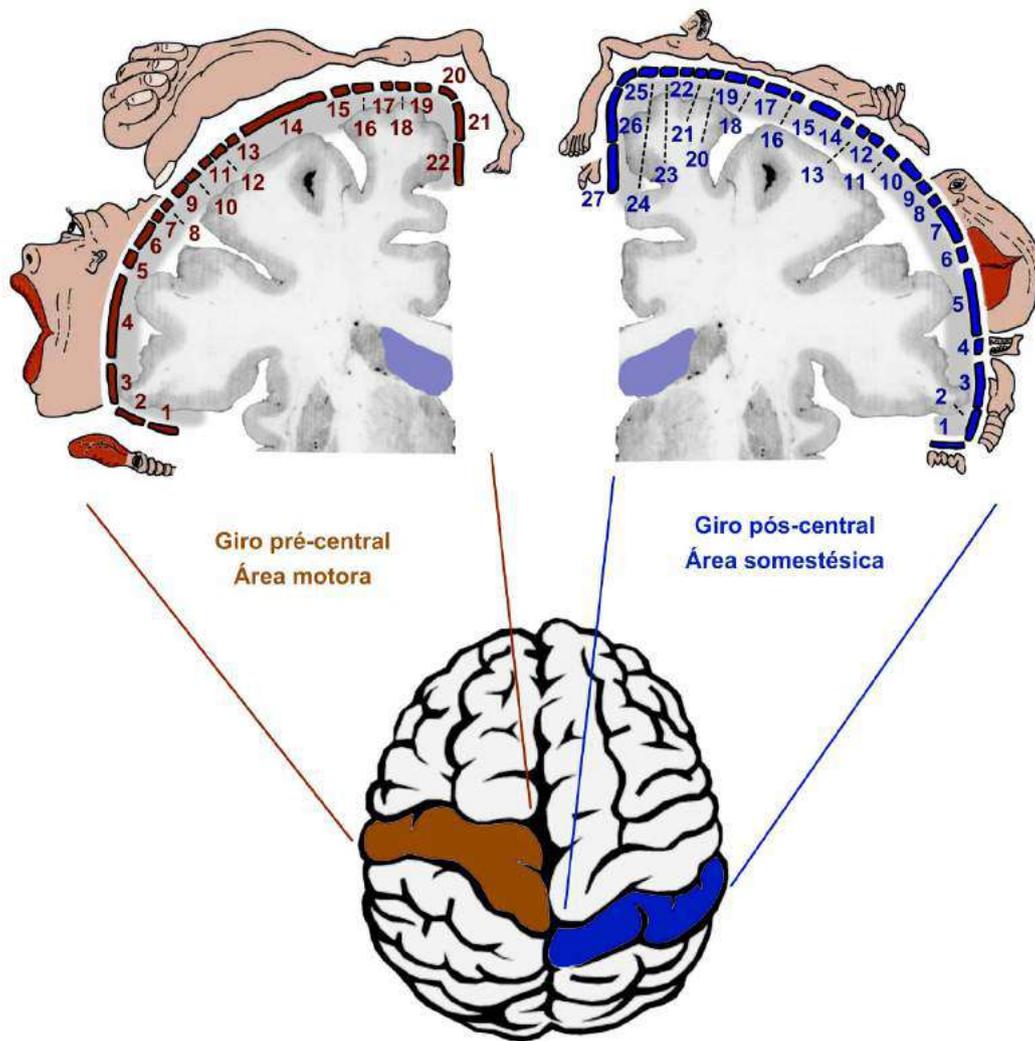



Figura 7: A representação do homúnculo ilustra a área cortical relativa para cada parte específica do corpo. (A) Homúnculo motor A área da superfície cortical de uma determinada região corporal está relacionada ao grau de controle motor da respectiva parte do corpo. Nos humanos, uma considerável parte do córtex motor é dedicada aos músculos da mão e da fala. 1: deglutição, 2: língua, 3: mandíbula, 4: lábios, 5: face, 6: pálpebra e olho, 7: testa, 8: pescoço, 9: polegar (dedo), 10: indicador (dedo), 11: médio (dedo), 12: anular (dedo), 13: mínimo (dedo), 14: mão, 15: punho, 16: cotovelo, 17: ombro, 18: tronco, 19: quadril, 20: perna, 21: joelho e panturrilha, 22: tornozelo e artelhos. (B) Homúnculo sensitivo – toda a superfície corporal é representada no córtex de forma ordenada. A área cortical dedicada ao processamento da informação de uma região particular do corpo não é proporcional à área da região corporal e sim a densidade de receptores sensoriais da respectiva região. Nos humanos, uma considerável parte do córtex sensitivo é dedicada aos lábios e mão. 1: intra-abdominal, 2: faringe, 3: língua, 4: dentes, gengiva e mandíbula, 5: lábio inferior, 6: lábio superior, 7: face, 8: nariz, 9: olho, 10: polegar (dedo), 11: indicador (dedo), 12: médio (dedo), 13: anular (dedo), 14: mínimo (dedo), 15: mão, 16: punho, 17: antebraço, 18: cotovelo, 19: braço, 20: ombro, 21: nuca e região dorsal da cabeça, 22: pescoço, 23: tronco, 24: quadril, 25: perna, 26: pé e artelhos e 27: genitais.

Fonte: Adaptado de Kandel *et al.*, 2014[5].

corpo geniculado lateral. Existe uma correspondência (retinotopia) do córtex visual primário com a retina, pois a metade superior da retina se projeta, através da cadeia neuronal das vias ópticas, no lábio superior do sulco calcarino, e a metade inferior da retina para o lábio inferior do sulco calcarino. A mácula retiniana (área de maior acuidade visual) projeta-se na parte mais posterior do sulco calcarino (próximo do polo occipital)[1]. O giro descendente de Ecker é um pequeno lóbulo composto pelo córtex estriado e seus limites correspondem aos limites posterolaterais reais do córtex estriado em humanos[2].

A área visual primária processa fundamentalmente o contorno do objeto (detecção da intensidade da luz e de padrões visuais), resultando em um rascunho da imagem (esboço primitivo). Curiosamente, esta área é ativada não apenas com a apresentação física de informações visuais, mas também em tarefas de imagens mentais.

Lesões em V1 causam déficit no campo visual conforme a extensão da lesão (desde escotoma até cegueira)[1,5]. Na maioria dos mamíferos, no entanto, a visão não é completamente corticalizada e pode-se manter alguma persistência de sensação luminosa grosseira mesmo após lesões extensas no córtex visual primário[1]. Lesões bilaterais completas dos lobos occipitais produzem cegueira cortical, que às vezes está associada à falta de consciência ou negação da cegueira (síndrome de Anton).

*Áreas visuais secundárias (V2, V3, V4 e V5)*

As áreas visuais secundárias estão localizadas no lobo occipital, de forma adjacente à área visual primária, e se estendem para o lobo temporal e para uma diminuta porção posterior do lobo parietal. Tais áreas correspondem às áreas 18, 19, 20, 21 e 37 de Brodmann e são responsáveis pela interpretação das informações visuais (Figura 4)[1,5].

Segundo estudos experimentais em macacos, as áreas visuais secundárias estão unidas por duas vias corticais de projeção, aparentemente distintas, que se originam da área visual primária e processam aspectos diferentes da percepção visual[1,2,5]. A via dorsal corresponde às áreas de V3 e V5 e é uma via que se origina de V1 e segue em direção ao lobo parietal posterior. A via ventral corresponde às áreas de V2 e V4 e é uma via que se origina em V1 e segue em direção às porções mais anteriores e basais do lobo temporal. Na via dorsal são processadas características dinâmicas do objeto (posição, movimento, velocidade e representação espacial). Assim, processa informações de "onde está o objeto" – mais particularmente relacionado à percepção espacial e dinâmica da informação visual. Na via ventral são processadas características específicas do objeto (cor, forma, textura, reconhecimento do objeto e da face humana) e, assim, processa informações do "o que é o objeto" – mais particularmente relacionado à discriminação e reconhecimento de padrão visual[1,2,5]. De acordo com estudos funcionais, as áreas visuais secundárias (áreas 18 e 19 de Brodmann) também participam de outras funções visuais, como preparação visual e atenção visual. É interessante enfatizar que a área 19 de Brodmann está relacionada com algumas funções relacionadas à linguagem, em particular no processamento da língua de sinais.

Lesões nas áreas visuais secundárias causam agnosia visual (incapacidade de reconhecer o objeto, ou características dele, mesmo com a percepção primária preservada). Assim, o indivíduo enxerga, mas não reconhece um determinado objeto ou suas características. A agnosia visual pode ter diferentes manifestações. Um exemplo de lesão da via cortical dorsal é a acinetopsia (incapacidade de perceber, visualmente, o movimento dos objetos ou da cena)[1]. Neste caso, o paciente pode observar uma escada rolante funcionando e acreditar que a mesma está desligada. Um exemplo de lesão da via cortical ventral é a prosopagnosia (incapacidade de reconhecer faces humanas previamente conhecidas). Neste caso, o paciente pode enxergar a face de um familiar, porém não o reconhecer.

### Sensibilidade auditiva

*Área auditiva primária (A1)*

A área auditiva primária dos mamíferos é cercada por múltiplas regiões distintas na superfície opercular do lobo temporal, mas a principal área auditiva primária está localizada no giro temporal transverso anterior (giro de Heschl) e corresponde à área 41 de Brodmann (Figura 4)[5]. Em A1 se projetam as fibras da radiação auditiva que se originam no corpo geniculado medial. Assim como o córtex somatossensorial e visual, o córtex auditivo primário contém um mapa tonotópico que reflete o padrão de sensores periféricos (neurônios são organizados em um mapa sistemático refletindo as frequências que melhor os estimulam)[5]. Neurônios sintonizados para frequências mais baixas são encontrados na extremidade rostral de A1, enquanto aqueles que respondem a frequências mais altas se situam na região mais caudal[5].

A área auditiva primária está relacionada no processamento básico de estímulos auditivos, processamento de padrões acústicos descontinuados, detecção rápida de som e processos auditivos semelhantes.

Lesões unilaterais do córtex auditivo primário causam déficits auditivos discretos, pois, ao contrário das demais formas de sensibilidade, a via auditiva não é completamente cruzada[1,5]. Neurônios auditivos de A1 são estimulados por aferências de ambas as cócleas, com a aferência contralateral geralmente sendo mais importante do que a aferência ipsilateral[5]. Lesões bilaterais dos giros de Heschl podem resultar em surdez central.

*Área auditiva secundária (A2)*

As áreas auditivas secundárias se localizam no lobo temporal, de forma adjacente a A1, e correspondem as áreas 42 e 22 de Brodmann (Figura 4). Áreas auditivas também são observadas no córtex insular posterior[20]. A função das áreas secundárias é processar a informação auditiva para características mais refinadas da informação sonora.

Esta área tem especial interesse quanto à sua assimetria funcional nos hemisférios cerebrais. Sua lesão, no hemisfério dominante para a linguagem, determina afasia sensitiva.

### Sensibilidade vestibular

*Área vestibular primária*

A área vestibular primária está localizada no lobo parietal em uma pequena região próxima da área somestésica facial. Nesta área é processada a percepção consciente da orientação espacial[1]. Além desta área, a ínsula granular posterior também é descrita como córtex vestibular primário[21].

### Sensibilidade olfatória

*Área olfatória primária (O1)*

A área olfatória primária está localizada no lobo temporal medial em uma pequena área na região mais anterior do *uncus* e do giro para-hipocampal. Esta área, também denominada de córtex piriforme, corresponde, pelo menos parcialmente, à área 34 de Brodmann e é considerada a principal área cortical olfativa (Figura 4)[1]. Esta área é grosseiramente definida como a porção do córtex que recebe a projeção direta do bulbo olfatório e está relacionada com o processamento da informação olfatória (discriminação dos odores)[5,10].

Uma particularidade do córtex olfatório é ser o destino de neurônios situados no bulbo olfatório ipsilateral (via sensitiva consciente sem um relé talâmico e com projeção cortical não cruzada)[1,5]. O córtex olfatório recebe sinais centrífugos de áreas encefálicas modulatórias, o que permite a modulação da percepção sensorial conforme o estado comportamental[5].

*Áreas olfatórias secundárias (O2)*

As áreas olfatórias secundárias se localizam em regiões diversas, como ínsula, demais áreas do córtex piriforme e córtex orbitofrontal. A função das áreas secundárias é processar a informação olfatória para características mais refinadas da informação[22].

Um detalhe das áreas olfatórias secundárias é serem topograficamente similares às áreas gustativas (correlação funcional)[22].

### Sensibilidade gustativa

*Área gustativa primária (G1)*

A área gustativa primária de não primatas é localizada na região anterior da ínsula e opérculo frontal adjacente. Nos humanos ela tem uma localização mais posterior e localiza-se provavelmente na porção média da ínsula (ínsula disgranular) e/ou em regiões mais posteriores do córtex insular (ínsula granular)[21,22]. Outra área que aparenta ser área cortical gustativa primária é a porção inferior (opercular) do giro pós-central – área 43 de Brodmann[10]. A localização exata é complexa, devido a mesma região estar envolvida com o processamento somatossensorial oral e de outros aspectos corticais superiores relacionados ao alimento como paladar e expectativas de sabor. O estímulo elétrico dos giros curtos da ínsula mais posteriores geram alucinação gustatória como metálico ou amargo[22].

Nestas áreas são processadas as informações gustativas do alimento (intensidade e características).

*Área gustativa secundária (G2)*

A área gustativa secundária está localizada no opérculo frontal (porção do lobo frontal localizado no interior do sulco lateral). Nesta área são processadas informações complementares do paladar e valor afetivo do estímulo gustativo[1,22].

## Áreas motoras

As áreas motoras do córtex estão distribuídas no lobo frontal (Figura 5). Tais áreas, assim como as áreas sensitivas, também são divididas em primárias (de projeção) e secundárias (de associação). A área primária está relacionada à execução do ato motor e as áreas secundárias estão relacionadas ao planejamento do ato motor a ser executado. O objetivo do movimento (estratégia comportamental) é determinado pelo córtex supramodal (terciário) que passa as informações para as áreas pré-motoras (secundárias), onde é realizado o planejamento do ato motor, e por fim as informações chegam à área motora primária para que o movimento seja executado[1,5].

A motricidade voluntária só é possível porque as áreas motoras recebem constantemente informações sensoriais. Além de receber as informações sensoriais, tão importantes para a realização do ato motor adequado (por exemplo, informações proprioceptivas), a decisão de executar um determinado ato motor depende da íntima integração entre os sistemas sensitivos e motor. As principais aferências da área motora primária são oriundas do tálamo (informações dos núcleos da base e cerebelo), áreas motoras secundárias e da área somestésica[1].

### Área motora primária (M1)

A área motora primária está localizada na parte posterior do giro pré-central (área 4 de Brodmann) (Figura 4). De M1 se projetam os axônios das células piramidais gigantes (células de Betz) que formarão a maior parte dos tratos corticoespinal e corticonuclear. Assim, darão origem à via motora voluntária[10]. Esta área é a que tem o menor limiar para desencadear movimentos com a estimulação elétrica cortical. Tais estímulos determinam movimentos de grupos musculares distais contralateralmente[1].

Existe uma correspondência entre as partes corporais e a área motora primária (somatotopia)

que é representada, segundo ilustrado por Penfield e Rasmussem, por um homúnculo motor (Figura 7). Superomedialmente, neste homúnculo, localiza-se a área motora do pé e pernas. Na borda superior do hemisfério localiza-se a área do tronco e braço. Na proximidade do segmento distal do sulco frontal superior, localiza-se a extensa área motora da mão que é seguida, mais inferiormente, pela área do segmento cefálico, onde a boca também apresenta uma área cortical desproporcionalmente grande em relação à área corporal. Na porção mais baixa do giro pós-central localizam-se as áreas da língua e faringe[1,5].

O fato da representação cortical para a mão (especialmente dedos) e face (especialmente boca) terem representação cortical amplas demonstra, mais uma vez, o princípio de que a extensão da representação cortical de uma parte do corpo depende da importância funcional desse segmento corporal para a biologia do animal (destreza do movimento pelo grupamento muscular), e não do tamanho do segmento corporal[1].

A área M1 está envolvida no controle de todos os aspectos do movimento, mas em especial nos movimentos fracionados necessários para atos motores voluntários que requerem habilidade e destreza[5].

A lesão de M1 determina paralisia contralateral. Interessante destacar que a organização somatotópica do córtex cerebral pode sofrer modificações em decorrência de aprendizado (experiências de vida) ou após lesões[1].

### *Áreas motoras secundárias (M2)*

Na década de 30 do século 20, os neurofisiologistas descobriram que o movimento também poderia ser desencadeado pela estimulação das áreas motoras secundárias. A área 6 de Brodmann contém as áreas motoras secundárias principais que se projetam diretamente para a área motora primária, mas também para áreas subcorticais através dos tratos corticoespinal e corticonuclear[5].

A diversidade de funções envolvendo a área 6 de Brodmann, provavelmente a maior área citoarquitetônica do mapa de Brodmann, é surpreendente. No entanto, sua função básica é a codificação do sequenciamento motor e planejamento de movimentos. As áreas motoras secundárias são ativadas funcionalmente antes da execução do movimento (planejamento do ato motor). Este planejamento envolve estabelecer quais grupos musculares devem ser contraídos em função da trajetória, velocidade, distância e força necessárias para um movimento corporal harmônico e efetivo. As informações do planejamento motor são transmitidas à área M1 para que a execução do plano motor seja efetuada[1].

Lesões de M2 causam apraxias, ou seja, incapacidade de realizar um determinado movimento apesar da capacidade de movimentar o membro estar preservada. Nestes pacientes, M1 não recebe a codificação cortical para realizar o movimento adequadamente[1].

#### *Área pré-motora*

A área pré-motora está localizada na superfície superolateral do lobo frontal, anteriormente à área motora primária (ocupando parte da área 6 de Brodmann). Dessa área se projetam neurônios que compõem majoritariamente o trato cortico-reticuloespinal que é responsável, em especial, por grupos musculares destinados a colocar o corpo em uma postura básica preparatória para a realização de movimentos (musculatura do tronco e proximal dos membros)[1]. Esta área requer um maior limiar elétrico para desencadear movimentos com a estimulação elétrica cortical e os movimentos obtidos envolvem grupos musculares maiores, como os do tronco ou segmentos mais proximais dos membros[1].

A função mais importante da área pré-motora é o planejamento do ato motor e, assim, sua principal projeção cortical é para M1. As principais aferências para a área pré-motora são o tálamo (informações

cerebelares) e demais áreas secundárias e terciárias do córtex cerebral. Acredita-se que o planejamento motor da área pré-motora esteja relacionado com o movimento corporal realizado por uma “influência externa”[1]. Dessa forma, essa área seria especialmente ativada para planejar um movimento corporal que deve ser feito secundário a um determinado estímulo externo[1].

A área pré-motora integra o sistema de neurônios-espelho. Neurônios-espelho foram inicialmente observados em macacos nas áreas corticais pré-motoras e parietais e, apenas mais recentemente, foram descritos em humanos. Esse sistema neuronal é ativado não somente antes do ato motor, como seria esperado para uma área motora secundária, mas também quando o indivíduo observa outro realizando um determinado ato motor[1]. Esse sistema localiza-se em parte da área pré-motora e também no lóbulo parietal inferior. É provável que exista uma distribuição somatotópica dos neurônios nesse sistema. Os neurônios-espelho desempenham um papel na compreensão da ação, antecipação, imitação, imaginação, comportamento social e atos semelhantes (representações internas das ações). Este sistema é a base anatomofuncional da aprendizagem motora por observação (modulação da excitabilidade de neurônios responsáveis pelo ato motor aprendido através da observação)[1].

Danos na área pré-motora resultam em apraxia cinética (perda dos componentes cinéticos). Nesses casos os movimentos são grosseiros - movimentos que não têm mais a aparência de terem sido aprimorados com o decorrer do tempo.

*Área motora suplementar*

A área motora suplementar está localizada na proximidade da borda superomedial e face medial do lobo frontal, anteriormente à área motora primária (ocupando parte da área 6 de Brodmann)[1].

A função mais importante da área motora suplementar é o planejamento do ato motor e, assim, sua principal projeção cortical é para M1. As principais aferências para a área motora suplementar são o tálamo (informações dos núcleos da base) e demais áreas secundárias e terciárias do córtex cerebral. Acredita-se que o planejamento motor da área motora suplementar esteja relacionado com o movimento corporal realizado por uma “decisão interna” - planejamento de sequências complexas de movimentos[1,10]. Assim, essa área seria especialmente ativada para planejar um movimento corporal que deve ser feito secundário a um planejamento estratégico das áreas corticais terciárias[1].

*Área de Broca*

Em 1861, Broca correlacionou a lesão do giro frontal inferior esquerdo com perda da expressão da linguagem[10]. Situada nas partes opercular e porção posterior triangular do giro frontal inferior, corresponde à área 44 de Brodmann. É responsável pela programação da atividade motora relacionada com a expressão da linguagem[10]. A área de Broca corresponde a uma subdivisão do córtex motor secundário.

Esta área tem especial interesse quanto à sua assimetria funcional nos hemisférios cerebrais. Sua lesão, no hemisfério dominante para a linguagem, determina afasia motora.

*Área oculógira frontal*

O centro funcional dos movimentos conjugados dos olhos e dos movimentos conjugados da cabeça com os olhos está localizado no giro frontal superior (área 8 de Brodmann). A área 8 esquerda é dextrógira e a direita levógira. A via oculocefalógira segue pelo feixe corticonuclear e vai projetar-se na formação reticular pontina paramediana do lado oposto[10]. Essa formação, através do fascículo longitudinal medial, comanda o núcleo do nervo oculomotor contralateral e o núcleo do nervo abducente homolateral. Algumas fibras oculocefalógiras seguem pelo feixe piramidal, terminando no núcleo do nervo espinal homolateral

(rotação da cabeça)[10]. A área oculógira frontal corresponde a uma subdivisão do córtex motor secundário.

Lesão dessa área causa desvio conjugado do globo ocular na direção da área lesada (*déviation conjuguée*).

## Áreas eloquentes

Segundo o dicionário de língua portuguesa Michaelis, eloquente é um atributo das pessoas com a habilidade de se expressar em público com desenvoltura; é a capacidade de convencimento. Trata-se de um termo frequentemente utilizado na literatura neurológica para descrever algumas áreas corticais. Tentar rastrear a origem dessa curiosa terminologia mostra-se difícil, mas frequentemente o termo aparece na literatura sobre malformação arteriovenosa (MAV)[23]. Essa terminologia foi utilizada por Spetzler e Martin em um sistema de graduação proposto para MAVs, em que os autores definiram áreas cerebrais eloquentes como aquelas que correspondem a funções neurológicas prontamente identificáveis e, se lesadas, resultam em déficit neurológico incapacitante[24]. Esses autores consideraram como regiões eloquentes do córtex cerebral as áreas primárias somestésica, motora e visual, e as áreas da linguagem[24].

Classicamente, o critério para definir o sucesso neurocirúrgico se baseia no breve exame neurológico à beira do leito. Os pacientes que foram aprovados nessa breve avaliação são considerados "neurologicamente intactos", mesmo que tenham alguma alteração neuropsicológica ainda não diagnosticada. Alterações de comportamento ou memória, por exemplo, estão muito distantes de serem consideradas insignificantes[23]. Talvez, com um padrão mais rigoroso na avaliação do resultado neurocirúrgico, nenhuma região do córtex cerebral possa ser considerada "não eloquente"[23]. Como veremos nos próximos itens deste texto, as modernas técnicas de neuroimagem e as avaliações neuropsicológicas cada vez mais sofisticadas, provavelmente nos mostrarão que todas as áreas corticais apresentam algum componente funcional.

### **Áreas terciárias**

As áreas terciárias (supramodais) ocupam o topo da hierarquia funcional do córtex cerebral e não se relacionam diretamente com a modalidade sensitiva ou motora. Dessa forma, as áreas supramodais recebem e integram todas as informações sensitivas já processadas pelas áreas secundárias e são responsáveis por planejar as diversas estratégias comportamentais que podem, ou não, ser expressas por atos motores através de conexões eferentes com as áreas motoras correspondentes[1].

## Área pré-frontal

A área pré-frontal localiza-se anteriormente no lobo frontal e compreende a parte não motora desse lobo cerebral. Trata-se de uma região que se desenvolveu muito durante a filogênese e, no homem, ocupa cerca de 25% da superfície cortical[1].

A área pré-frontal apresenta conexões com diversas regiões corticais secundárias e terciárias, além de diversas estruturas subcorticais. Assim, justificando este amplo número de conexões neuronais, a área pré-frontal é responsável por ser a coordenadora das funções neurais mais complexas, tais como memória, manutenção da atenção, estratégias comportamentais e o controle do comportamento emocional (controle executivo do comportamento). Corresponde às áreas 9, 10, 11, 12, 32, 45, 46 e 47 de Brodmann (Figura 4)[1,10].

Funcionalmente, pode-se dividir a área pré-frontal em duas regiões principais: dorsolateral e orbitofrontal[1,5].

### *Área pré-frontal dorsolateral*

A subárea dorsolateral localiza-se na porção anterior e na superfície superolateral do lobo frontal.

Em decorrência de amplas conexões com o corpo estriado (em especial o putame - do latim, *putamen*), esta região integra o circuito córtico-estriado-talâmico-cortical. Tal circuito está envolvido nas chamadas funções executivas do córtex cerebral, tais como o planejamento e execução de estratégias comportamentais mais adequadas às diferentes situações físicas e sociais do indivíduo; modificações de comportamento em decorrência das modificações do meio; avaliação das consequências das ações do indivíduo em relação ao meio; planejamento e organização estratégica; inteligência e memória operacional[1,5].

### *Área pré-frontal orbitofrontal*

A subárea orbitofrontal localiza-se na superfície basal e parte da superfície medial do lobo frontal. Em decorrência de amplas conexões com o corpo estriado (em especial, o núcleo caudado), esta região integra o circuito córtico-estriado-pálido-talâmico-cortical. Tal circuito está envolvido no processamento das emoções (comportamento emocional em decorrência de estímulos externos), supressão do comportamento social indesejado e na manutenção da atenção[1,5].

Outra importante via de projeção para a área pré-frontal orbitofrontal é o feixe prosencefálico medial. Este feixe forma o sistema dopaminérgico mesolímbico (sistema de recompensa) e é caracterizado pela percepção de prazer em decorrência de comportamentos específicos, tanto relacionados ao comportamento motivado (importantes para a sobrevivência, tais como as atividades alimentares e sexuais), quanto a situações do cotidiano[1,5].

## Área parietal posterior

A área parietal posterior ocupa, na superfície superolateral do hemisfério, o lóbulo parietal inferior (áreas 39 e 40 de Brodmann), parte do lóbulo parietal superior (região posterior da área 7 de Brodmann), e uma pequena parte adjacente aos lábios do sulco temporal superior (Figura 4)[1].

Esta região localiza-se entre as áreas secundárias auditiva, visual e somestésica, e tem a função de integrar informações recebidas dessas três áreas sensitivas. A integração das informações já processadas dessas áreas gera uma imagem mental completa dos objetos sob a forma de percepções mais holísticas (aparência, som, tato, nomenclatura, etc.). Esta integração sensorial também é importante para a autopercepção espacial, permitindo ao indivíduo determinar as relações entre os diferentes objetos no espaço externo e, também, criando uma imagem do indivíduo no espaço (área do esquema corporal)[1].

Além das funções sensoriais integrativas, a área parietal posterior também tem funções associadas à atenção seletiva e as motoras (planejamento do movimento e sistema de neurônios-espelho)[1]. A ampla integração sensitiva permitindo a autopercepção espacial é parte fundamental para fornecer respostas motoras adequadas[2,5].

## Áreas límbicas

Na face medial do hemisfério localiza-se um “anel cortical” contínuo que é constituído fundamentalmente pelos giros paraterminais, giro do cíngulo, istmo do giro do cíngulo, giro para-hipocampal e hipocampo. Tal anel cortical contorna formações inter-hemisféricas, tais como o corpo caloso e as comissuras anterior e posterior, e foi considerado por Broca como um lobo independente (lobo límbico)[1,10]. O lobo límbico é separado do córtex adjacente pela fissura límbica, sulco descontínuo formado sucessivamente pelos sulcos: para-olfatório anterior, do cíngulo, subparietal, calcarino anterior, colateral e rinal[10].

O córtex límbico está funcionalmente relacionado à memória, às emoções e ao controle do sistema nervoso autônomo. Interessante notar que as áreas cerebrais envolvidas com o comportamento emocional são semelhantes e

próximas das áreas envolvidas na memória. Existe uma associação estreita entre emoção e a memória, pois apenas as informações que são significativas do ponto de vista emocional e motivacional são memorizadas. Informações emocionalmente neutras são geralmente esquecidas.

Importante ressaltar que o conceito de sistema límbico, relacionado às emoções e à memória, é constituído por um amplo conjunto de estruturas corticais e subcorticais. Apesar do conceito ser controverso, em termos de sua concepção e composição, os principais elementos do sistema límbico são a formação hipocampal e a amígdala, que participam de circuitos distintos[1,2]. A formação hipocampal está principalmente relacionada ao processo de converter a memória de curto prazo em memória de longo prazo, enquanto os circuitos que incluem a amígdala estão mais relacionados às emoções e, em última análise, influenciam os sistemas efetores autônomo e neuroendócrino, principalmente por meio do hipotálamo.[2] Este texto se restringirá a discutir, de forma resumida, às estruturas corticais.

**Memória**

As áreas cerebrais relacionadas com a memória são amplas e diversas. As principais áreas corticais são o lobo temporal medial (hipocampo, giro denteado, córtex entorrinal e giro para-hipocampal), o córtex cingular posterior, a área pré-frontal dorsolateral e as diversas áreas corticais de associação terciárias do neocórtex[1].

Existem vários critérios para se classificar os tipos e subtipos de memórias. Cada área cortical parece desempenhar um papel diferente conforme as diferentes modalidades de memória.

O arquicórtex do hipocampo se relaciona mais diretamente com a consolidação de memórias, mas não é responsável pelo armazenamento das mesmas. Além da consolidação da memória, o hipocampo também é responsável pela memória topográfica (espacial), relacionada a localizações no espaço (rotas e caminhos)[1]. A lesão do hipocampo resulta em amnésia anterógrada associada a uma amnésia retrógrada parcial (poucos anos).

O giro denteado está relacionado com a dimensão temporal da memória (ordem cronológica dos fatos e eventos)[1].

O córtex entorrinal (área 28 de Brodmann) ocupa a face medial do giro para-hipocampal, imediatamente posterior ao córtex olfatório do *uncus*. Dele se origina o principal sistema de fibras para o hipocampo. O córtex entorrinal pode ser caracterizado como um “portão de entrada” das informações para o hipocampo e, assim, também está relacionado à consolidação da memória[10].

O córtex para-hipocampal que ocupa a parte posterior do giro para-hipocampal (áreas 27 e 35 de Brodmann) está funcionalmente relacionado à memorização e reconhecimento de cenários novos (especialmente os mais complexos, como paisagens)[1].

O córtex cingular posterior também se relaciona com a memória topográfica, ou seja, capacidade de se orientar no espaço e memorizar caminhos e cenários novos, mas também é ativado funcionalmente ao evocar memórias de caminhos já conhecidos previamente[1].

A área pré-frontal dorsolateral, já discutida anteriormente, tem importante função em relação à memória operacional. Este tipo de memória permite que informações sejam retidas, por alguns segundos ou minutos, para a realização de atividades operacionais do cotidiano. Assim, o córtex pré-frontal determina o conteúdo da memória operacional que será selecionado para este armazenamento, conforme a relevância dessa informação para aquela situação.

A área 10 de Brodmann, entre outras funções, parece estar relacionada com o “esquecimento intencional” (controle e manipulação da memória).

Nas áreas de associação terciária do córtex são armazenadas as memórias de longa duração,

cuja consolidação inicial depende das atividades do hipocampo e córtex entorrinal. As diferentes modalidades de conhecimento são armazenadas nas diferentes áreas de associação do neocórtex. Algumas formas específicas de memórias também podem ser armazenadas em córtices de associação secundários[1].

**Emoções**

As principais áreas corticais cerebrais relacionadas com o comportamento emocional são o córtex cingular anterior, a área insular anterior e a área pré-frontal orbitofrontal.

O córtex cingular anterior (área 24 de Brodmann) se relaciona funcionalmente ao comportamento emocional. Tal área é especialmente ativada, em exames de neuroimagem funcional, quando o indivíduo relembra de recordações tristes[1].

A área insular anterior (ínsula agranular) localiza-se na superfície lateral da ínsula, anteriormente ao sulco central da ínsula. A ínsula posterior (granular) recebe informações visceral, auditiva, vestibular, olfativa, gustativa, de dor e temperatura, entre outras. Esta representação sensorial multimodal é posteriormente elaborada no córtex central insular (disgranular). Desta área, a informação é transmitida à ínsula anterior (agranular) que processa essas informações e interage com as áreas envolvidas no controle cognitivo e emocional[21]. A ínsula, portanto, fornece uma interface entre a sensação corporal e a emoção. Os estudos de neuroimagem funcional demonstram que a área insular anterior está envolvida com uma variedade impressionante de funções, tais como sentimentos subjetivos como empatia e incerteza, auto-reconhecimento fisionômico, sensação de nojo, percepção das emoções (como felicidade, tristeza e medo), processamento de dor (física ou psicológica), representação de sentimentos e emoções, percepção do tempo, integração de informações interoceptivas, entre outras[20,21,25]. Interessante observar que a ínsula anterior agranular humana cresceu desproporcionalmente mais do que o resto da ínsula em comparação com todas as outras espécies de primatas.[21] Recentemente, é observado um interesse no córtex insular humano, com um número crescente de estudos com imagens funcionais, identificando a ínsula como uma região central afetada por alguns distúrbios psiquiátricos e neurológicos[20].

A área pré-frontal orbitofrontal já foi discutida neste texto.

## ASSIMETRIA FUNCIONAL DOS HEMISFÉRIOS CEREBRAIS

Do ponto de vista funcional, os hemisférios cerebrais não são simétricos e existem assimetrias funcionais entre áreas homólogas. Tal assimetria é restrita às áreas de associação, pois o funcionamento das áreas primárias, tanto sensitivas quanto motoras, não apresentam nenhum tipo de lateralização[1,5].

Usualmente, a função da linguagem é utilizada para definir qual é o hemisfério "dominante" de um indivíduo. Na quase totalidade dos indivíduos destros e na maioria dos indivíduos canhotos, o hemisfério dominante para a linguagem é o esquerdo[1].

A linguagem é um fenômeno complexo no qual participam diversas áreas corticais e subcorticais. Existem duas áreas corticais principais para a linguagem: uma anterior (porção opercular e a parte posterior da porção triangular do giro frontal inferior – áreas 44 e 45 de Brodmann) e uma posterior (porção mais posterior do giro temporal superior – região posterior da área 22 e a área 42 de Brodmann) (Figura 4). No entanto, é importante descrever que a localização da área de Wernicke é controversa e mal definida, podendo se estender até as regiões mais inferiores do lóbulo parietal inferior.

A área anterior (Broca) é motora e está relacionada com a expressão da linguagem. Trata-se de uma área cortical de associação motora secundária. A área posterior (Wernicke) é sensitiva e está relacionada com a percepção da linguagem. Trata-se de uma área cortical ampla que envolve

córtices sensitivos secundários e de associação terciária.

Em um modelo simplificado, a área de Wernicke é responsável pela compreensão da linguagem e a área de Broca pelo programa motor para expressar a linguagem. A conexão entre essas duas áreas corticais distintas, via fascículo arqueado, possibilita compreender e expressar a linguagem (falada e escrita) de forma adequada[1]. Lesões na área de Wernicke resultam em afasia sensitiva (distúrbio de linguagem caracterizado por fala fluente, parafasias e incapacidade para a compreensão da linguagem). A afasia de Wernicke, entretanto, é bastante variável, dependendo da localização e da extensão da lesão cerebral.

As áreas homólogas, no hemisfério não dominante, acabam por ter funções complementares às exercidas pelas áreas de Broca e Wernicke. Dessa forma, no hemisfério não dominante, a área 44 de Brodmann processa o programa motor que permite a prosódia e a expressão facial adequadas ao conteúdo a ser expresso. Posteriormente, a área 22 de Brodmann codifica a compreensão dos aspectos emocionais da linguagem.

Funções caracteristicamente lateralizadas para o hemisfério direito são a capacidade de distinguir notas musicais, percepção de relações espaciais, atenção visuoespacial e o reconhecimento da fisionomia dos indivíduos[1].

Sons com intensidade espectral complexa e estruturas temporais (canto e música, por exemplo) ativam áreas auditivas associativas espacialmente extensas em ambos os hemisférios, mas a área 22 de Brodmann, no hemisfério não dominante, parece desempenhar papel central neste processamento da informação.

O córtex somestésico secundário direito está envolvido no processamento visuoespacial, incluindo a percepção do espaço pessoal e imagens espaciais[1,5].

O aspecto basal (inferior) da área 37 de Brodmann corresponde, grosseiramente, à parte mais posterior do giro fusiforme. Esta área é uma extensão das áreas de associação visual do lobo occipital para o lobo temporal. A prosopagnosia (incapacidade de reconhecer faces previamente conhecidas) pode ser uma manifestação clínica de lesões corticais que envolvem o giro fusiforme (principalmente no hemisfério direito).

A área parietal posterior é uma área envolvida na associação modal cruzada entre informações secundárias (somestésica, auditiva e visual). Classicamente, supõe-se que a área parietal posterior esquerda participe das habilidades de cálculo, leitura, escrita, nomeação e algum tipo de conhecimento corporal (somatognóstico). O déficit associado à lesão desta área no hemisfério esquerdo (síndrome de Gerstmann) inclui acalculia, agrafia, desorientação direita-esquerda e agnosia digital. A área parietal posterior direita participa de forma mais significativa no processamento visuoespacial e sua lesão resulta em negligência hemi-espacial (síndrome de negligência). Nestes casos, o paciente pode negligenciar tanto a metade esquerda do seu esquema corporal (o paciente não reconhece como "sua" a metade esquerda do corpo), quanto o lado esquerdo do espaço extrapessoal (o lado esquerdo do mundo "deixa de existir de forma significativa")[1].

## NEUROIMAGEM FUNCIONAL

O objetivo da neurociência é a compreensão de como o fluxo de sinais elétricos através de circuitos neurais origina o comportamento humano (como percebemos, agimos, pensamos, aprendemos e recordamos). Para estudar este complexo comportamento, nós devemos desenvolver novas abordagens para compreendermos o funcionamento de sistemas que vão de células nervosas individuais ao substrato da cognição. Nossa capacidade de registrar a atividade elétrica e visualizar alterações funcionais no encéfalo durante a atividade mental, normal e anormal permite que mesmo processos cognitivos complexos sejam estudados diretamente nos dias atuais. Não estamos mais restritos a simplesmente atribuir funções mentais a partir do

comportamento observado[5].

A possibilidade de estudar as funções corticais do indivíduo vivo, tanto sadio quanto o acometido por patologias, proporcionada pelas modernas técnicas de neuroimagem, expandiu exponencialmente as possibilidades de estudo da neuroanatomia funcional do córtex cerebral. Imagens sem precedentes na história, acerca das complexidades do encéfalo intacto e plenamente funcional, agora são obtidas[5]. Tais pesquisas estão permitindo o melhor entendimento de áreas até então pouco conhecidas e a ampliação do conhecimento de áreas previamente conhecidas, em especial as áreas corticais de associação secundária e terciária[1].

O advento da ressonância magnética, no final dos anos 70 e início dos anos 80 do século XX, revolucionou o estudo da neuroanatomia, pois pela primeira vez ela pôde ser estudada *in vivo* com definição suficiente para diferenciar os diversos compartimentos encefálicos. A capacidade de obter informações detalhadas e de alta qualidade revolucionou claramente a nossa compreensão da neuroanatomia[26].

Na atualidade, as duas técnicas mais utilizadas na prática médica são a tomografia por emissão de pósitrons e a ressonância magnética funcional. Ambos os métodos têm como princípio detectar modificações no fluxo e metabolismo que ocorrem com a atividade local (áreas encefálicas mais ativas consomem mais oxigênio e glicose)[1].

O número de publicações com referências a diferentes versões dos mapas de Brodmann aumentou substancialmente desde o advento da neuroimagem funcional. Os mapas tornaram-se particularmente populares nas últimas décadas para a localização das diversas áreas corticais ativadas nos exames funcionais[16]. No entanto, um primeiro desafio é que, uma vez que dois terços da superfície cortical estão escondidos nos sulcos e fissuras, Brodmann não mostrou a posição precisa dos limites intra-sulcais das áreas citoarquitetônicas e, apenas ocasionalmente, as descreveu no texto ou figuras[16]. Um segundo desafio com o mapa de Brodmann é a variabilidade individual da localização das diversas áreas funcionais. A falta de dados sobre a variabilidade intersujeitos das áreas citoarquitetônicas é uma grande desvantagem e um dilema para os pesquisadores contemporâneos[13,16]. A localização das áreas de ativação cortical pode ser expressa apenas em termos de probabilidade, uma vez que as bordas citoarquitetônicas são altamente variáveis entre os diferentes indivíduos. Consequentemente, os mapas citoarquitetônicos como referências para estudos funcionais devem ser probabilísticos[13]. Um terceiro desafio para o estudo das áreas funcionais corticais é que nenhuma tarefa neuropsicológica é realizada pela atividade de apenas uma área anatomicamente distinta[17]. Estudos de imagem funcional parecem apoiar essa compreensão holística.

Mesmo considerando tais desafios, o mapa citoarquitetônico de Brodmann é o mais conhecido e utilizado do córtex cerebral humano, e foi reproduzido em diversos livros e atlas[19,27]. Com a maior disponibilidade das novas técnicas de neuroimagem, este mapa tende a ser cada vez mais utilizado[19].

O conhecimento da neuroanatomia funcional da superfície cortical, discutida anteriormente, tem importância não só para a compreensão do funcionamento fisiológico do encéfalo, mas também para a correta interpretação dos exames neurorradiológicos.

## APÊNDICE – ÁREAS DE BRODMANN

Embora apresentado pela primeira vez em 1903, o “mapeamento ” de Korbinian Brodmann continua a ser a língua universal da localização cortical. Suas publicações sobre a citoarquitetura cortical tornaram-se clássicos neurológicos[28]. Poucos livros de neuroanatomia, neurologia ou neurocirurgia deixam de mencionar os importantes mapas produzidos por Brodmann.

Entre 1903 e 1908, Brodmann publicou oito artigos cuja temática principal era a citoarquitetura

comparativa do córtex dos mamíferos[16,29]. Oskar Vogt sugeriu a Brodmann que ele estudasse sistematicamente as células do córtex cerebral, usando seções coradas com o método recém-descrito por Franz Nissl (1860-1919)[4].

Ele descreveu as diferenças citoarquitetônicas do córtex cerebral e mostrou que o córtex humano é organizado anatomicamente da mesma forma que nos demais mamíferos. O córtex consistia em seis camadas e, com base nisso, ele planejou seu sistema numérico para se referir a diferentes áreas corticais. Isso culminou em sua *magnum opus* em 1909[15]. A monografia de Brodmann é um resumo de seu conceito de citoarquitetura. Ele definiu a citoarquitetura como ‘‘a localização dos elementos histológicos individuais, suas camadas e sua parcela no cérebro adulto’’[4,16].

O mapa de Brodmann do córtex humano exibe 43 áreas citoarquitetônicas, enquanto macacos e grandes símios têm apenas cerca de 30 áreas. Cada área cortical de seu mapa humano é rotulada por um número entre 1 e 52, mas as áreas com os números 12 a 16 e 48 a 51 não são mostradas no mapa. Brodmann explicou essas «lacunas» com o fato de que algumas áreas não são identificáveis no córtex humano, mas são bem desenvolvidas em outras espécies de mamíferos. Isso é válido principalmente para os córtices olfatório, límbico e insular[13]. A ínsula humana não foi parcelada por Brodmann, apesar dele ter encontrado duas sub-regiões claramente distintas, uma área agranular (anterior) e uma área granular (posterior), separadas por uma linha que é um prolongamento do sulco central[15,19]. No entanto, ele achou difícil dividir a ínsula em áreas separadas, e concluiu que “a localização precisa desses campos individuais deve aguardar uma investigação mais aprofundada”[15,19].

As áreas foram enumeradas, de 1 a 52, na ordem em que foram estudadas por Brodmann e, assim, a sequência numérica não têm qualquer relação com as características histológicas e funcionais das áreas estudadas[10,17]. As bordas entre as diferentes áreas às vezes eram nítidas, mas frequentemente ele encontrou limites mal definidos entre as diferentes áreas. Além disso, nem todas as áreas mostra um padrão homogêneo de citoarquitetura: as áreas 6 e 24, por exemplo, mudam gradualmente sua estrutura na direção dorsoventral[17]. É importante também recordar que as fronteiras entre as áreas muitas vezes não correspondem exatamente aos sulcos e fissuras cerebrais.

Embora ele planejasse publicar um atlas citoarquitetônico completo do cérebro humano (e assim fornecer uma documentação histológica abrangente para seu mapa cortical), esse plano nunca foi realizado devido à eclosão da Primeira Guerra Mundial e sua morte prematura em 1918[19]. Sua monografia e suas publicações sobre a divisão citoarquitetônica de todo o córtex cerebral humano fizeram de Brodmann um dos fundadores do campo do mapeamento anatômico do cérebro[13].

Raramente, na história da neurociência uma única ilustração teve tanta influência quanto o mapa citoarquitetônico do cérebro humano publicado por Brodmann[13]. O mapa é um desenho esquemático de uma vista lateral e medial de um cérebro humano. Ele segregou o córtex cerebral em 43 áreas corticais pertencentes a 11 regiões. Cada uma das áreas é caracterizada por uma citoarquitetura específica[13]. Não há um único "mapa de Brodmann", mas sim várias versões dele, que foram gradualmente sendo modificados entre 1908 e 1914[19].

Até hoje os mapas de Brodmann são universalmente usados para localizar funções neuropsicológicas no córtex cerebral, embora o sistema classificatório de Brodmann tenha sido debatido, refinado e renomeado por mais de um século[17].

## Áreas de Brodmann[10,15,17,19]

- área 1: área intermediária pós-central. Localizada no giro pós-central. Área primária da sensibilidade geral (somestésica). Os neurônios são organizados de maneira somatotópica no giro pós-central. Córtex

sensitivo;

- área 2: área caudal pós-central. Localizada no giro pós-central. Área primária da sensibilidade geral (somestésica). Os neurônios são organizados de maneira somatotópica no giro pós-central. Córtex sensitivo;

- área 3: área rostral (oral) pós-central. Localizada no giro pós-central. Área primária da sensibilidade geral (somestésica). Os neurônios são organizados de maneira somatotópica no giro pós-central. Córtex sensitivo;

- área 4: área piramidal gigante. Localizada aproximadamente na metade posterior do giro pré-central. Área motora primária. Nela encontram-se os neurônios piramidais gigantes (células de Betz) que dão origem ao trato corticospinal e corticonuclear. Córtex motor;

- área 5: área pré-parietal. Localizada na porção mais anterior do lóbulo parietal superior e em uma pequena área do pré-cuneo na superfície medial do hemisfério. Área de associação sensitiva (em especial no processamento visuoespacial). Córtex sensitivo secundário;

- área 6: área frontal agranular. Localizada anteriormente à área 4 de Brodmann (porção mais anterior do giro pré-central e porções mais posteriores dos giros frontais superior e médio). Compreende as áreas motora suplementar (porção mais superior e medial) e pré-motora (porção mais inferior e lateral). Córtex motor secundário;

- área 7: área parietal superior. Localizada posteriormente à área 5 de Brodmann e ocupando a maior parte do lóbulo parietal superior e a região do pré-cuneo na superfície medial cerebral. Está envolvida na contagem e matemática (hemisfério dominante), processamento visuoespacial (especialmente no hemisfério não dominante) e recuperação de memória episódica. Área de associação sensitiva ($7^a$) e de associação terciária ($7^b$). Córtex sensitivo secundário ($7^a$ – área parietal superior anterior) e córtex de associação terciário ($7^b$ – área parietal superior posterior);

- área 8: área frontal intermediária. Localizada no giro frontal superior anteriormente à área 6 de Brodmann (tanto na superfície medial – área motora suplementar; quanto na superfície superolateral área pré-motora e área oculógira frontal). Córtex motor secundário;

- área 9: área frontal granular. Localizada no lobo frontal anteriormente à área 8 de Brodmann. Parte do córtex pré-frontal dorsolateral, esta área desempenha um papel importante na memória de trabalho e nos processos cognitivos superiores (por exemplo, resolução de problemas e julgamentos recentes). Junto com as áreas 10, 11 e 46 de Brodmann, esta área constitui o córtex pré-frontal que está associado à personalidade do indivíduo e está envolvido com a memória e aspectos cognitivos. Córtex de associação terciário;

- área 10: área frontopolar. Localizada na porção anterior do lobo frontal (polo frontal). Parte do córtex pré-frontal, esta área desempenha um papel importante na memória de trabalho e nos processos cognitivos superiores (em especial, na memória de trabalho, memória espacial e no esquecimento intencional de memórias. Córtex de associação terciário;

- área 11: área pré-frontal. Localizada anteroinferiormente no lobo frontal (parte anterior do giro reto e giros orbitais). Parte do córtex pré-frontal que está relacionada ao comportamento social (pode-se associar esta área ao "estilo de reação" ou "estilo emocional idiossincrático" do indivíduo). Córtex de associação terciário;

- área 12: área pré-frontal. Localizada na superfície medial do lobo frontal posterior e superior à área 11 de Brodmann (maior parte do giro reto). Esta área não foi incluída inicialmente no mapa de Brodmann.

Córtex de associação terciário;

- área 13: área insular posterior. Localizada na parte posterior do córtex insular. Essa área não foi definida para o cérebro humano por Brodmann, mas é análoga à localização do córtex insular do macaco;

- área 14: área insular anterior. Localizada na parte anterior do córtex insular. Essa área não foi definida para o cérebro humano por Brodmann, mas é análoga à localização do córtex insular do macaco;

- área 15: área insular ventral. Localizada na parte ventral do córtex insular. Essa área não foi definida para o cérebro humano por Brodmann, mas é análoga à localização do córtex insular do macaco;

- área 16: área insular olfatória. Essa área não foi definida para o cérebro humano por Brodmann, mas é análoga à localização do córtex insular do macaco;

- área 17: Área estriada. Localizada adjacente ao sulco calcarino (lábios da metade posterior do sulco calcarino). Recebe aferências da radiação óptica. A área visual primária também é denominada de área estriada devido à presença, em sua estrutura, da estria de Gennari ou de Vicq d'Azyr. Córtex de projeção visual (possui organização retinotópica e é responsável pela percepção visual). Córtex sensitivo (visual) primário;

- área 18: área occipital. Localizada de forma adjacente (circundando) à área 17 de Brodmann. Também denominada de área paraestriada. Córtex de associação visual (reconhecimento inicial da cor e movimento). Córtex sensitivo (visual) secundário;

- área 19: área pré-occipital. Localizado de forma adjacente à área 18 de Brodmann (porção mais anterior do lobo occipital). Também denominada de área periestriada. Córtex de associação visual (reconhecimento de objetos). Córtex sensitivo (visual) secundário;

- área 20: área temporal inferior. Localizada principalmente no giro temporal inferior (córtex visual temporal) e em parte do giro fusiforme (área cortical para o reconhecimento facial). Córtex de associação visual (significado emocional para cores e expressão facial). Córtex sensitivo (visual) secundário;

- área 21: área temporal média. Localizada no giro temporal médio, ocupando a maior parte desse giro (córtex visual temporal). Córtex de associação visual. Córtex sensitivo (visual) secundário;

- área 22: área temporal superior. Localizado na porção do giro temporal superior adjacente às áreas 41 e 42 de Brodmann. Córtex de associação auditivo (no hemisfério dominante para linguagem esta área constitui parte da área de Wernicke). Córtex sensitivo (auditivo) secundário;

- área 23: área cingular ventral posterior. Localizada na metade inferior da parte posterior do giro do cíngulo (acompanhando aproximadamente a metade posterior do corpo do corpo caloso e o esplênio do corpo caloso). Esta área é aparentemente mais ativada durante tarefas de linguagem (por exemplo, processamento léxico-semântico) e processos emocionais. Córtex límbico. Córtex de associação terciário;

- área 24: área cingular ventral anterior. Localizada na parte anterior do giro do cíngulo. Córtex límbico (relacionado ao julgamento emocional da consciência somatossensorial, especificamente da percepção de dor). Córtex de associação terciário;

- área 25: área subgenual. Localizada na superfície medial do lobo frontal (giro paraterminal). Área relacionada às funções executivas emocionais e motivacionais. Córtex límbico. Córtex de associação terciário;

- área 26: área ectosplenial. Localizada no

istmo do giro do cíngulo (inferoposteriormente ao esplênio do corpo caloso). Córtex límbico. Córtex de associação terciário;

- área 27: área pré-subicular. Localizada no giro para-hipocampal, adjacente ao sulco do hipocampo. Córtex límbico (associada à codificação da memória, memória de trabalho e memória episódica). Córtex de associação terciário;

- área 28: área entorrinal. Localizada na face medial e anterior do giro para-hipocampal (imediatamente caudal ao córtex olfatório do *uncus*). Dessa área origina-se o principal sistema de fibras aferentes para o hipocampo (assim, essa área está muito relacionada a codificação e consolidação da memória). Córtex límbico. Córtex de associação terciário;

- área 29: área retrolímbica granular. Localizada no istmo do giro do cíngulo (justaposta posteriormente à área 26 de Brodmann). Córtex límbico. Córtex de associação terciário;

- área 30: área retrolímbica agranular. Localizada no istmo do giro do cíngulo (justaposta posteriormente à área 29 de Brodmann). Córtex límbico. Córtex de associação terciário;

- área 31: área cingular dorsal posterior. Localizada na metade superior da parte posterior do giro do cíngulo (logo acima da área 23 de Brodmann). Córtex límbico. Córtex de associação terciário;

- área 32: área cingular dorsal anterior. Localizada na superfície medial do lobo frontal (giro frontal superior e parte do giro do cíngulo) entre as áreas 8, 9 e 10 de Brodmann (anteriormente) e a área 24 de Brodmann (posteriormente). Córtex límbico (relacionado ao julgamento emocional da consciência somatossensorial, especificamente da percepção de dor). Córtex de associação terciário;

- área 33: área pré-genual. Localizada adjacente à porção anterior do sulco do corpo caloso. Córtex límbico (ativado durante a excitação sexual e desempenha papel na interocepção). Córtex de associação terciário;

- área 34: área entorrinal dorsal. Localizada no *uncus* e pertence ao córtex entorrinal (em conjunto com a área 28 de Brodmann). Área associada a memória, avaliação emocional e olfato. Córtex límbico. Córtex olfativo e de associação terciário;

- área 35: área perirrinal. Localizada no lobo temporal adjacente ao sulco rinal (entre as áreas 28 e 36 de Brodmann). Córtex límbico (envolvimento com a memória e funções emocionais). Córtex de associação terciário;

- área 36: área ectorrinal. Localizada aproximadamente na metade medial do giro fusiforme (superfície basal do lobo temporal). Córtex de associação terciário;

- área 37: área occipitotemporal. Localizada na porção mais posterior do lobo temporal, tanto na superfície superolateral (giros temporais médio e inferior) quanto na superfície basal (giros temporal inferior e fusiforme). Córtex de associação visual (reconhecimento e nomenclatura de palavras e objetos, contribuição para o reconhecimento facial e associações léxico-semânticas). Córtex sensitivo (visual) secundário;

- área 38: área temporopolar. Localizada no polo temporal. Córtex límbico (vários papéis putativos são atribuídos ao polo temporal: processamento social e emocional, distinção self-outro, recuperação de memória e até mesmo a compreensão do humor). Córtex de associação terciário;

- área 39: área angular. Localizada no giro angular (lóbulo parietal inferior). As principais funções atribuídas a essa área são o processamento visual (reconhecimento facial, leitura), imagens espaciais, função visuomotora (movimento dos olhos), memória ortográfica e matemática (hemisfé-

rio dominante). Córtex de associação terciário;

- área 40: área supramarginal. Localizada no giro supramarginal (lóbulo parietal inferior), exceto por uma estreita faixa cortical anteriormente. As principais funções atribuídas a essa área são a discriminação espacial, funções numéricas e, no hemisfério dominante para a linguagem, a conversão grafema-letra. Córtex de associação terciário;

- área 41: área temporal transversa anterior (interna). Localizada no giro temporal transverso anterior. O córtex auditivo primário é responsável pela percepção do som. Seus neurônios são organizados de maneira tonotópica. Córtex de projeção auditiva. Córtex sensitivo (auditivo) primário;

- área 42: área temporal transversa posterior (externa). Localizada posteriormente à área 41 de Brodmann. Tem papel como córtex auditivo secundário e é, no hemisfério dominante para a linguagem, um elemento da área de Wernicke. Córtex de associação auditivo. Córtex sensitivo (auditivo) secundário. Nota. Alguns autores consideram essa área como córtex auditivo primário;

- área 43: área subcentral. Localizado nas regiões operculares frontal e parietal. Córtex de projeção gustativa. Córtex sensitivo (gustativo) primário;

- área 44: área opercular (as áreas 44, 45 e 47 foram denominados como área subfrontal por Brodmann). Localizada na porções opercular e pequena parte da triangular do giro frontal inferior. No hemisfério dominante para a linguagem, esta área é identificada como área de Broca (responsável pela programação da atividade motora relacionada com a expressão da linguagem). Área pré-motora no lobo frontal. Córtex motor secundário;

- área 45: área triangular (as áreas 44, 45 e 47 foram denominados como área subfrontal por Brodmann). Localizada na porção triangular do giro frontal inferior (no hemisfério dominante para a linguagem, esta área também é identificada como área de Broca). Essa área é especialmente relacionada à programação motora da língua e em funções mais complexas como o processamento de metáforas e memória de trabalho. Área pré-motora (posteriormente) e de associação terciária (anteriormente). Córtex motor secundário (na sua porção mais posterior) e de associação terciária (na sua porção mais anterior);

- área 46: área frontal média. Localizada na porção anterior do giro frontal médio (posterior à área 10 de Brodmann na superfície superolateral). Essa divisão do córtex pré-frontal está envolvida na motivação, memória, atenção e várias tarefas cognitivas. Córtex de associação terciário;

- área 47: área orbital (as áreas 44, 45 e 47 foram denominados como área subfrontal por Brodmann). Localizada na parte orbitária do giro frontal inferior (posterior à área 11 de Brodmann na superfície superolateral). Memória, emoção e olfato são funções putativas dessa área do córtex frontal. Córtex de associação terciário;

- área 48: área pós(retro)-subicular. Localizada na área retrossubicular, posterior à área 35 de Brodmann, na face medial do lobo temporal. Essa área não foi definida para o cérebro humano por Brodmann (embora descrita, a área não foi ilustrada no mapa cortical);

- área 49: área parassubicular. Essa área não foi definida para o cérebro humano por Brodmann;

- área 50: área gustatória. Essa área não foi definida para o cérebro humano por Brodmann;

- área 51: área piriforme. Essa área não foi definida para o cérebro humano por Brodmann; e

- área 52: área parainsular. Localizada na superfície opercular do giro temporal superior (entre a área 41 de Brodmann e a ínsula). Representa uma área de transição estreita, semelhante a uma faixa, entre o córtex temporal e a ínsula. Trata-se de uma área sem informações funcionais claras disponíveis.

## REFERÊNCIAS


1. Machado A, Haertel LM. Neuroanatomia Funcional. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2014.

2. Ribas, GC. Applied Cranial-Cerebral Anatomy: Brain Architecture and Anatomically Oriented Microneurosurgery. Cambridge: Cambridge University Press; 2018.

3. Tubbs RS. "Anatomy is to physiology as geography is to history; it describes the theatre of events". Clin Anat. 2015;28(2):151.

4. Pearce JM. Brodmann's cortical maps. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(2):259.

5. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ (eds). Princípios de Neurociências. 5ª ed. Porto Alegre: McGraw-Hill & Artmed; 2014.

6. Leuret F, Gratiolet PL. Anatomie comparée du système nerveux considéré dans ses rapports avec l'intelligence. Paris: Baillière; 1839.

7. Gratiolet LP. Mémoire sur les plis cerébraux de l'homme et des primates. Paris: Bertrand; 1854.

8. Hubel DH. The brain. Sci Am. 1979;241(3):44-53.

9. Herculano-Houzel S. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. Front Hum Neurosci. 2009;3:31.

10. Gusmão SS, Ribas GC. Dicionário de Neuroanatomia. 1ª ed. Rio de Janeiro: Dilivros; 2009.

11. Williams PL, Warwick R (eds). Gray's Anatomy. 36nd ed. Philadelphia: Saunders; 1980.

12. Pearce JMS. Fragments of neurological history. London: Imperial College Press; 2003.

13. Zilles K, Amunts K. Centenary of Brodmann's map-conception and fate. Nat Rev Neurosci. 2010;11(2):139-45.

14. Sarnat HB, Netsky MG. Evolution of the Nervous System, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1981.

15. Garey LJ. Brodmann's localisation in the cerebral cortex: the principles of comparative localisation in the cerebral cortex based on cytoarchitectonics. 3rd ed. New York: Springer; 2006.

16. Zilles K. Brodmann: a pioneer of human brain mapping-his impact on concepts of cortical organization. Brain. 2018;141(11):3262-3278.

17. Strotzer M. One century of brain mapping using Brodmann areas. Klin Neuroradiol. 2009;19(3):179-86.

18. Brodmann K. Vergleichende localisationslehre der grosshirnrinde in ihren principien dargestellt auf grund des zellenbaues. Leipzig: Barth; 1909.

19. Judaš M, Cepanec M, Sedmak G. Brodmann's map of the human cerebral cortex-or Brodmann's maps? Translational Neuroscience. 2012;3(1),67-74.

20. Gogolla N. The insular córtex. Curr Biol. 2017;27(12):R580-R586.

21. Benarroch EE. Insular cortex: Functional complexity and clinical correlations. Neurology. 2019;93(21):932-938.

22. Uddin LQ, Nomi JS, Hébert-Seropian B, Ghaziri J, Boucher O. Structure and Function of the Human Insula. J Clin Neurophysiol. 2017;34(4):300-306.

23. Fried I. The myth of eloquent cortex, or what is non-eloquent cortex? J Neurosurg. 1993;78(6):1009-1010.

24. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. J Neurosurg. 1986;65:476-483.

25. Butti C, Hof PR. The insular cortex: a comparative perspective. Brain Struct Funct. 2010;214(5-6):477-493.

26. Lerch JP, van der Kouwe AJ, Raznahan A, *et al*. Studying neuroanatomy using MRI. Nat Neurosci. 2017;20(3):314-326.

27. Tailarach J, Tournoux P. Coplanar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme; 1988.

28. Loukas M, Pennell C, Groat C, Tubbs RS, Cohen-Gadol AA. Korbinian Brodmann (1868-1918) and his contributions to mapping the cerebral cortex. Neurosurgery. 2011;68(1):6-11.

29. Bielchowsky M, Brodmann K. Zur feineren histologie und histopathologie der grosshirnrinde mit besonderer berücksichtigung der dementia paralytica, dementia senilis und idiotie. Journal für Psychologie und Neurologie. 1905;5:173–99.

30. Zilles K. Brodmann: a pioneer of human brain mapping-his impact on concepts of cortical organization. Brain. 2018;141(11):3262-3278.

# CAPÍTULO 4

# ANATOMIA DA MEDULA ESPINHAL

**Luiz Roberto Aguiar**

## INTRODUÇÃO

A medula espinhal é a estrutura do sistema nervoso central que se encontra no interior do canal ósseo vertebral, revestida pela dura-máter. No adulto é continuação direto do bulbo, última estrutura do tronco encefálico, a partir do forame magno (osso occipital no crânio), até o limite entre as vértebras L1-L2. Trata-se de uma estrutura cilíndrica, longa, embora não uniforme. Apresenta duas dilatações, as intumescências cervical e lombar, que correspondem à origem dos nervos que se destinam aos membros superiores e inferiores, respectivamente. Termina numa formação cônica, o cone medular, situado no limite inferior da vértebra L1, de onde uma condensação da pia-máter, que a reveste intimamente em toda sua extensão, dá origem a um ligamento, o *filum terminale*, que a conecta à segunda vértebra sacral. Deste ponto, o *filum* se continua, envolto na dura-máter, como ligamento coccígeo, até a superfície posterior do cóccix.

Até o terceiro mês de idade fetal a medula espinhal ocupa todo o canal vertebral. A partir daí existe uma diferença no desenvolvimento ósseo e do sistema nervoso central, sendo que o crescimento da coluna óssea excede o crescimento do tecido nervoso, de modo que, ao nascimento, o cone medular encontra-se aproximadamente na altura de L3 e, no adulto, entre L1 e L2.

A medula possui uma segmentação aparente, externa, individualizada pela emergência das raízes espinhais. Cada segmento compreende uma raiz posterior ou dorsal (sensitiva) e uma anterior ou ventral (motora). Relacionados às respectivas vértebras, caracterizamos 31 segmentos medulares: 8 segmentos (e raízes) cervicais, 12 torácicos, 5 lombares, 5 sacros e 1 coccígeo. Cada conjunto de fibras motoras e sensitivas que formam uma raiz emerge da coluna vertebral pelo respectivo forame intervertebral, estrutura formada pela superposição de duas vértebras contíguas. Apesar de termos sete vértebras cervicais, existem oito segmentos cervicais, pois o primeiro nervo cervical emerge entre o crânio (osso occipital) e a primeira vértebra cervical (C1) e o último entre a sétima vértebra cervical (C7) e a primeira torácica (T1). Todos os demais nervos espinhais emergem pelo forame entre a vértebra de mesmo número e a seguinte, isto é, entre as vértebras T1-T2 temos a raiz de T1 e assim por diante[1].

## REVESTIMENTO

A medula espinhal apresenta o mesmo padrão de revestimento meníngeo do restante do sistema nervoso central: externamente encontra-se a dura-máter; e intrinsicamente ligada ao tecido nervoso a pia-máter, entre estas duas membranas, a aracnoide.

A dura-máter espinhal, a meninge mais externa, é formada por três camadas de tecido colágeno e fibras elásticas. A camada mais interna tem continuidade direta com a camada interna da dura-máter craniana, a camada média com a camada externa da dura craniana e a mais externa se continua com o periósteo craniano. Na dura-máter espinhal, entre a camada externa e a média existe um espaço virtual, peridural, que contêm os vasos e a gordura epidurais[2].

A aracnoide espinhal é classicamente descrita

como formada por duas porções celulares distintas: uma lâmina externa contínua e mais compacta, em contato com a dura-máter e uma porção menos densa que forma as trabéculas aracnoides. O espaço definido entre a lâmina externa e a pia-máter é denominado espaço subaracnoideo, contém o líquido cefalorraquidiano (líquor) e os vasos (artérias e veias) que vão nutrir a medula espinhal. O espaço subaracnoideo (ESA) medular se comunica com o ESA intracraniano na altura do forame magno e se continua inferiormente até a altura da segunda vértebra sacra (S2). É um espaço relativamente amplo e contém aproximadamente metade do líquido cefalorraquidiano (aproximadamente 75ml). Como a medula espinhal termina na altura da segunda vértebra lombar (L2), o espaço subaracnoideo distal a este ponto forma a cisterna lombar, com a cauda equina no seu interior, espaço ideal para colheita de LCR via punção lombar.

A pia-máter é a membrana mais interna, envolve a medula espinhal em toda sua extensão, estando intimamente aderida a ela. A pia-máter emite uma série de projeções laterais, de formato triangular, que a une à dura-máter, dividindo-a em 21 segmentos, denominados ligamentos denticulados. Estes ligamentos, mais espessos na porção cervical que no lombar, se projetam lateralmente até o nível do cone medular, situam-se entre a raiz motora e sensitiva e se inserem na dura-máter cerca de 2mm dorsal e cranial ao forame intervertebral. A pia-máter termina, no final do cone medular, formando uma estrutura ligamentar (*filum terminale*) que une o cone ao cóccix. Do ponto de vista biomecânico, os ligamentos denticulados e o cone medular exercem uma proteção ao movimento de tração da medula espinhal[3].

## ANATOMIA MACRO E MICROSCÓPICA

Na superfície da medula espinhal alguns sulcos longitudinais são visíveis. Na face anterior identifica-se a fissura mediana anterior, a qual, revestida pela pia-máter, penetra a medula numa profundidade aproximada de 3mm, e contém os ramos sulcais da artéria e veia espinhal anterior. Na linha média da face posterior encontra-se o *sulco mediano posterior.* Mais raso na superfície, ele se continua por uma delicada camada glial, que se estende profundamente, até a substância cinzenta intermediária da medula, denominada septo mediano posterior. De cada lado da linha média, tanto anterior quanto posteriormente, pode-se observar um sulco menos distinto, que corresponde à origem aparente das raízes espinhais. A porção anterior, onde emergem as fibras da raiz ventral (motora) denomina-se sulco anterolateral e a posterior, onde penetram as raízes sensitivas (dorsais) sulco posterolateral. Uma vez que os filamentos radiculares ventrais emergem em intervalos menos regulares e são menos numerosos que os da raiz dorsal, este sulco acaba por ser mais difícil de ser identificado[1]. Ainda na superfície posterior da medula, nas regiões torácica alta e cervical pode ser identificado, entre os sulcos mediano posterior e o póstero-lateral, o sulco intermédio posterior, o qual se projeta no interior da substância branca como septo intermédio posterior, uma banda glial que se estende em direção à substância cinzenta da medula e divide o funículo posterior em duas porções, os funículos grácil e cuneiforme.

Numa sessão transversal da medula, observa-se que a fissura mediana anterior e o septo mediano posterior dividem (incompletamente) a medula em duas metades, conectadas por uma comissura estreita na linha média, formada por substância branca e cinzenta. Diferentemente do cérebro, que tem a camada cortical (cinzenta) externamente, a medula espinhal tem uma estrutura cinzenta em forma de asa de borboleta localizada centralmente. A presença de grande número de corpos celulares de neurônios, com cromatina no núcleo, confere esta coloração mais escura da substância cinzenta. A substância cinzenta da medula é circundada por um conjunto de fibras mielinizadas (axônios) ascendentes e descendentes, que lhe dão o aspecto de substância branca. A substância cinzenta da medula é formada, de cada lado, por uma coluna

cinzenta posterior ou corno dorsal, e uma coluna ou corno anterior. Unindo as duas colunas (anterior e posterior), na linha média, encontra-se a comissura cinzenta, com o canal central do epêndima no centro. Circundando o canal central, microscopicamente, pode-se identificar uma camada granular fina, composta predominantemente de neuroglia, denominada substância gelatinosa central.

A coluna cinzenta posterior ou corno posterior se estende póstero-lateralmente quase até a superfície da medula, onde se localiza a zona de entrada da raiz dorsal (do inglês: *dorsal root entry zone* ou DREZ), e está relacionada a neurônios predominantemente sensitivos. A coluna cinzenta anterior, relacionada à atividade motora, se estende ventralmente, tem um aspecto mais arredondado, e não se aproxima tanto da superfície. No segmento torácico da medula, entre o corno anterior e posterior, existe uma pequena proeminência lateral, a coluna cinzenta lateral da medula, que contêm os corpos celulares dos neurônios do sistema nervoso autônomo simpático.

A substância branca medular pode ser subdividida, de cada lado, em três regiões: funículos anterior, lateral e posterior. O funículo anterior é delimitado pela fissura mediana anterior e o sulco anterolateral (origem das raízes motoras). O funículo lateral entre os sulcos anterolateral e o póstero-lateral (origem das raízes motoras e sensitivas respectivamente). O funículo posterior tem suas margens definidas pelo corno posterior da medula e o septo mediano posterior. Na linha média anterior à comissura cinzenta, existe um conjunto de fibras transversas, a comissura branca anterior. Cada um desses funículos é formado por um conjunto de fibras nervosas ascendentes e descendentes mielinizados ou não. Estes conjuntos de fibras nervosas, quando tem uma mesma origem, trajeto e destino são denominados tractos ou fascículos. A posição relativa destes tractos nos funículos da medula está representada na Figura 1:

## VASCULARIZAÇÃO

O suprimento arterial da medula espinhal é constituído por dois sistemas de vasos dispostos ortogonalmente, denominados sistema longitudinal e transversal[4].

O sistema longitudinal é composto pelas artérias espinhais, em número de três: uma artéria espinhal anterior e um par de artérias espinhais posteriores. A artéria espinhal anterior, localizada na linha média, anterior à fissura mediana anterior, dá origem aos ramos sulcais que penetram a fissura anterior e perfundem principalmente o corno anterior, os funículos anterior e lateral da medula espinhal e a base do corno posterior. As artérias espinhais posteriores, localizadas de cada lado na superfície posterior da medula, aproximadamente equidistante entre o sulco mediano posterior e o sulco póstero-lateral (origem das raízes posteriores), são responsáveis pela perfusão do corno e funículo posteriores da medula.

O sistema transversal basicamente é formado a partir dos ramos espinhais das artérias segmentares, ramos da aorta, que penetram o canal medular de cada lado da medula espinhal acompanhando a raiz correspondente. Cada ramo espinhal se divide em dois ramos, um anterior, que quando nutre a medula espinhal é denominado artéria radiculomedular anterior, que acompanha a raiz motora e se anastomosa com a artéria espinhal anterior, e um ramo posterior, artéria radiculopial, que acompanha a raiz posterior e se anastomosa com as artérias espinhais posteriores e com um sistema (vasocorona) na superfície pial da medula[5].

Na região cervical, correspondendo à intumescência cervical, um ramo radiculomedular no segmento C6-7 ou C5-6, mais frequentemente do lado esquerdo, se anastomosa com a espinhal anterior, sendo a principal responsável pela vascularização deste segmento da medula.

Na região torácica baixa, em geral na altura de T10, também predominantemente à esquerda, existe uma artéria radiculomedular, a artéria de

**VIAS ASCENDENTES**

1. Tracto espinotalâmico anterior
2. Tracto espinotalâmico lateral
3. Tracto espinocerebelar anterior
4. Tracto espinocerebelar posterior
5. Fascículo grácil
6. Fasciculo cuneiforme

**VIAS DESCENDENTES**

1. Tracto corticoespinhal lateral
2. Tracto corticoespinhal anterior
3. Tracto rubroespinhal
4. Tracto vestibuloespinhal
5. Tracto reticuloespinhal
6. Tracto tectoespinhal

Figura 1: Tractos nos funículos da Medula.

Fonte: Os autores, 2021.

Adamkievicz, que, se lesada, pode levar a paraplegia, déficit sensitivo nos membros inferiores e perda do controle esfincteriano.

Várias outras artérias segmentares, em diferentes regiões, colaboram no suprimento sanguíneo para a medula espinhal: na região cervical, as artérias vertebrais, as cervicais ascendentes e as artérias cervicais profundas. Na região torácica, as artérias intercostais. Na região lombar, as artérias lombares, ileolombares, lombares inferiores e sacrais.

O sistema de drenagem venosa da medula espinhal tem recebido especial atenção principalmente nos últimos 30 anos, devido a sua importância nas, assim chamadas, malformações arteriovenosas extramedulares posteriores na medula espinhal. O sistema de drenagem venoso medular é subdividido em dois, um intrínseco e um extrínseco. O sistema intrínseco é formado a partir de uma rede capilar venosa com anastomoses axiais (radiais), arranjadas simetricamente e tem um padrão de distribuição predominantemente anterior, para uma veia sulcal ou central. O sistema venoso extrínseco mostra uma correlação mais próxima do sistema arterial, inclui uma rede venosa pial, e um sistema coletor longitudinal formado por duas veias predominantes, uma anterior e uma posterior. Neste sistema extrínseco não se verifica uma dominância anterior ou posterior. Estes sistemas drenam por veias segmentares (utilizando, por exemplo, o sistema lombar ascendente ou o sistema azygus) para a veia cava superior e ilíacas.

## REFERÊNCIAS


1. Parent A, Spinal cord: regional anatomy and internal structure. In: Parent A, Carpenter MB, eds. Carpenter's human neuroanatomy. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 325-359.

2. Acioly, M.A. *Operative spinal cord anatomy*. The neurosurgical Atlas; 2020.

3. Tubbs RS, Salter G, Grabb PA, Oakes WJ. The denticulate ligament: anatomy and functional significance. J Neurosurg. 2001;94(2):271-275.

4. Aguiar LR, C Martins. Embriologia e anatomia vascular da medula espinhal. In: Tahara A, Antunes ACMA, Isolan GR, Aguiar PHP, eds. Tratamento neurocirúrgico das doenças vasculares do SNC. Rio de Janeiro: DiLivros; 2012. p. 45-60.

5. Lasjaunias PL, Berenstein A, Brugge GR. Surgical Neuroangiography. 2nd edition. Heidelberg: Springer; 2001. Spinal and spinal cord arteries and veins; p. 73-164.

# PARTE 3
# SEMIOLOGIA E EXAMES COMPLEMENTARES

# CAPÍTULO 5

## SEMIOLOGIA NEUROLÓGICA

**Alexandre Souza Bossoni**

## INTRODUÇÃO

Primeiramente, vamos definir os termos semiologia e semiótica.

Semiologia: Substantivo feminino. Meio e modo de se examinar um doente. Meio de se verificar sinais e sintomas de alguma doença. Sintomatologia. Semiótica. Propedêutica.

Semiótica: substantivo feminino. Ciência geral que tem como objetivo todos os sistemas de signos e todos os sistemas de comunicação.

Tendo por base estas definições, podemos entender a semiologia neurológica como a ciência e a arte do médico em comunicar-se com o doente, seu corpo e a sua doença. Para ser bem executada e compreendida, depende de acurados conhecimentos neuroanatômicos, neurofisiológicos e neuropatológicos. Paralelamente a estes conhecimentos, é fundamental uma cuidadosa observação clínica, a empatia pelo doente e suas queixas e um bom treinamento supervisionado para que a técnica do exame neurológico seja bem executada e para que os achados sejam bem interpretados.

Um único capítulo não encerrará todo conteúdo a ser abordado, tampouco será suficiente para uma adequada formação profissional. Um único capítulo será suficiente para provocar o leitor sobre a necessidade do estudo continuado da Semiologia Neurológica, pois somente pela repetição, treino e retorno aos conceitos básicos é que se chegará na excelência nesta arte/ciência. Um único capítulo servirá como uma proposta de roteiro de exame neurológicos, listando as principais técnicas de avaliação. Um único capítulo não será suficiente para detalhar todos os padrões de lesões medulares, cerebrais, as diversas síndromes autonômicas, as mononeuropatias focais, os diversos padrões de polineuropatias dentre tantas outras alterações neurológicas.

Este capítulo é uma provocativa e um roteiro sugerido de exame neurológico, tentando trazer maior clareza ao estudante. O avanço dos métodos diagnósticos pode tentar o jovem médico a considerar os achados de exame físico e de história clínica supérfluos e até dispensáveis. Entretanto, quanto maior a quantidade de informações criadas por métodos complementares de diagnóstico, maior deve ser a capacidade dos médicos em interpretá-los e contextualizá-los para o cotidiano e para as queixas de seus doentes, discernindo a real relevância e urgência de cada um dos achados e até mesmo se configuram ou não patologia.

## O EXAME NEUROLÓGICO

O objetivo final do exame neurológico é a verificação do funcionamento e integridade do sistema nervoso central, periférico e autonômico. Caso anormalidades sejam encontradas, o exame deve indicar, da maneira mais acurada possível, a localização anatômica e funcional da lesão. Em conjunto com a história clínica, este processo é fundamental para a elaboração de hipóteses diagnósticas, proposição de exames complementares e programação terapêutica do doente.

Para que estes objetivos sejam atingidos é muito importante que haja um método e uma avaliação sistematizada dos diversos componentes funcionais do sistema nervosos. Na literatura são encontradas diversas

sequências e ordens de avaliação. A ordem exata não importa. O relevante é que todos os pontos sejam avaliados e que, ao final do exame, tenhamos uma visão geral do doente e de suas queixas e necessidades.

Por exemplo, o livro de DeJong opta por iniciar o exame neurológico por aspectos gerais do funcionamento mental e funções corticais superiores, posteriormente, nervos cranianos e, então, a motricidade, sensibilidade e demais avaliações. Outra boa referência, Brazis, opta por começar o exame com nervos periféricos, avaliação de plexos, medula, e então, nervos cranianos. No livro Propedêutica Neurológica, de Eduardo Mutarelli, a ordem proposta é outra. Estas são as principais referências usadas por este autor para este capítulo.

## ESTADO MENTAL E FUNÇÕES COGNITIVAS

A consciência humana é entendida como o estado de entendimento de si e do meio. Neste item do exame neurológico o objetivo é avaliar como está a percepção de si e do meio do doente examinado. O doente está acordado ou dormindo? Acorda com facilidade? Mantém a vigília sem dificuldades? Compreende comandos e os executa corretamente? Sabe o dia de hoje e o local em que está? Mantém a atenção em uma tarefa ou se distrai com facilidade?

Note que essas perguntas propostas fazem parte de diversas escalas de avaliação da função mental, com a de Glasgow, inicialmente proposta para avaliação de trauma; como o Miniexame do estado mental (mini mental), que se propõe a ser uma avaliação de triagem de quadros demenciais; o MoCA test, com o mesmo objetivo do mini mental, porém com uma estrutural diferente e até a escala de NIH para avaliação do acidente vascular cerebral.

Basicamente, a avaliação da função mental é basicamente feita pela observação dos comportamentos produzidos pelo doente, espontaneamente e durante tarefas dirigidas. É necessário que o examinador tenha atenção de cuidado nesta observação. Vale lembrar que os testes propostos para avaliação de determinada função mental nunca avaliam exclusivamente uma única função. Os testes requerem todas as funções ao mesmo tempo, porém em maior ou menor grau de uma determinada função (por exemplo, um paciente com afasia de compreensão pode ter grande dificuldade de compreender testes para atenção ou função executiva). Ter consciência disto e adaptar à beira do leito os instrumentos de avaliação, para cada situação e cada paciente, são muito importantes.

A abordagem do coma e da morte encefálica serão feitas futuramente.

### Orientação

Neste item o foco principal é determinar se o doente é capaz de situar-se no espaço e no tempo. As alterações aqui podem indicar tanto quadros psiquiátricos (como manifestação de transtorno dissociativo) como quadros neurológicos (síndrome demenciais, por exemplo). O modo mais prático é, em paciente devidamente acordado, perguntar se o doente sabe o dia do mês, dia da semana, mês do ano, ano, local em que está, cidade em que está, nome de bairros e ruas, por exemplo.

### Atenção

A atenção é a capacidade cognitiva de focarmos em um determinado estímulo, inibindo de chegar à consciência estímulos concorrentes. Faz também parte da função Atenção mudar o foco atencional entre os estímulos. Quando a atenção está comprometida, todos e quaisquer testes futuramente propostos estarão contaminados pela alteração de atenção, sendo, portanto, esta avaliação de vital importância. Para avaliação da atenção, além da observação direta e passiva do comportamento do doente, podemos submetê-lo a testes específicos.

Teste da letra A: solicite que o doente levante e abaixe a mão toda vez que ouvir a letra A, dentro de uma sequência aleatória de letras. Importante observar as omissões (quando a letra é dita e o

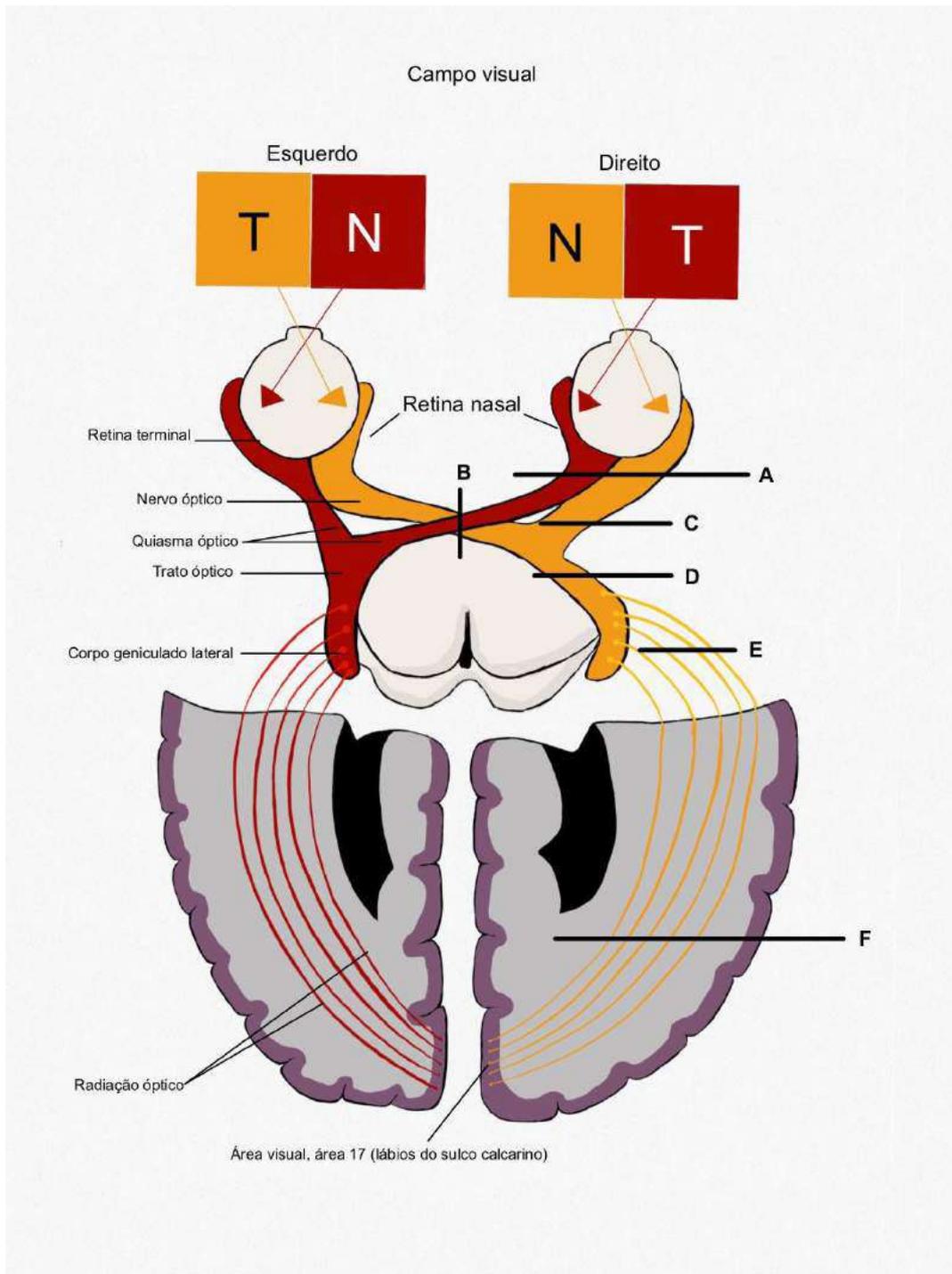



Figura 1: Nervo óptico e vias ópticas.

Fonte: Arte de Pedro Schmidt dos Reis Matos Figueiredo, 2021.

doente não emite comportamento) e as intrusões (quando o doente emite o comportamento sem ter ouvido a letra – falta de controle inibitório).

Limite de dígitos direto: é dito para o doente uma sequência numérica progressivamente maior e solicita-se que ele repita a sequência. Exemplo: fala-se a sequência: 3,8,9. Aguardamos a resposta do doente. A seguir, damos uma nova sequência aleatória maior: 3,9,0,1. Espera-se que um indivíduo normal consiga cumprir a tarefas com sequências de 7 ± 2 números. Veja que neste teste a memória de trabalho também e requerida.

Limite de dígitos indireto: a única diferença neste teste é que o doente é solicitado para informar os números na sequência inversa em que os ouviu. Se lhe foi dito 3,9,0,1; a reposta correta esperada é 1,0,9,3. Os valores de normalidades de 5 ± 2.

Falar os meses do ano ao contrário, subtrair 7 de modo seriado e soletrar palavras ao contrário são testes que também vão avaliar a atenção, em conjunto com outras funções.

## Memória

A memória humana é bastante complexa e possui diversos aspectos a serem avaliados. Aos leigos, este item será inadequado e omisso em diversos aspectos, caso tenham necessidade ou interesse devem procurar referência específica sobre este assunto. Didaticamente podemos dividir a memória em memória imediata (memória de trabalho), que é a parte da memória que mantém um número limitado de informações imediatamente disponíveis à consciência para serem usadas. É a memória que dá noção de continuidade da existência, que nos permite, por exemplo, concluir ou compreender uma frase. Memória recente, sendo aquela que aguarda as informações ocorridas nas últimas horas e dias, e a memória de longo prazo, que armazena as informações aprendidas, autobiográficas. Além disso podemos inferir a existência de memórias declarativas, que podem ser traduzidas em palavras, e memórias não-declarativas, aquelas que não são traduzidas em palavras – geralmente referente aos atos motores ou atos aprendidos.

Basicamente os testes de memória são baseados na apresentação de estímulos (forma, figuras, palavras, cores, etc.) e a recuperação da informação em diferentes tempos. Os estímulos podem ser repetidamente apresentados em diferentes intervalos ao longo da testagem, e ainda podemos colocar estímulos confundidores no momento da recordação da informação (por exemplo, pedir para um doente identificar em um conjunto de palavras, as quais já teriam sido apresentadas anteriormente ou não).

Exemplos de teste de memória são a recordação de 3 palavras do mini mental, as listas de palavras do CERAD, recordação de informações do MoCA e a bateria breve de Nitrini. Cada um destes testes tem peculiaridades diferentes e trará informações importantes. Sugiro a procura de texto específico sobre os assuntos e o desenvolvimento de familiaridades com estes instrumentos.

## Linguagem

Compreende a função cognitiva de reconhecimento, compreensão e produção de símbolos que podem ser gestuais, fonêmicos e gráficos, por exemplo. É por meio deste sistema de símbolos que trocamos informações e a comunicação é possível. Em termos de avaliação neurológica, a compreensão da linguagem falada e escrita são as mais frequentemente testadas.

Nos seres humanos a linguagem se dá pelo funcionamento integrado do giro frontal inferior (área de Broca – região mais relacionada com aspectos motores e expressivos da linguagem), do giro temporal superior (área de Wernicke – região mais relacionada com os aspectos receptivos da linguagem), além da conexão entre as duas áreas, feita pelo fascículo arqueado. A área de Broca é praticamente o córtex motor associativo das regiões de boca, lábios e língua e a área de Wernicke é o córtex associativo próximo ao córtex auditivo primário. Contribuem para linguagem outras regiões do encéfalo, como por exemplo o giro angular,

principalmente para aspectos de leitura e funções não verbais da linguagem. Foge à função deste capítulo a avaliação total da linguagem.

### Disartrias

Diz-se disartria quando existe apenas um problema mecânico na produção da fala. A ideia, o objetivo e as funções da linguagem estão preservados. Apenas a produção dos sons é que está comprometida. Isto pode ocorrer por dificuldades da coordenação dos músculos da fala e por problemas anatômicos do aparelho fonador. Também podem ser causadas por lesões dos nervos bulbares ou dos núcleos dos nervos bulbares, que causam paralisias locais, comprometendo a produção da fala.

### Afasias

É fundamental o conhecimento e o reconhecimento das afasias, que são os distúrbios da linguagem. Na prática clínica, é bastante comum pacientes afásicos serem interpretados como "confusos", desorientados ou até portadores de patologia psiquiátrica. A classificação das afasias pode ser problemática, e gerar opiniões diferentes entre os examinadores e até entre o mesmo examinador em momentos diferentes de avaliação.

O exame da linguagem e, consequentemente das afasias é iniciado pela observação da fala espontânea. O doente fala normalmente, usa sujeito, verbo e predicado de forma correta? Tem habilidade no uso de elementos conectivos (preposições e conjunções)? O doente tem prosódia, cadência e entonação?

O denominador comum das afasias é a dificuldade de nomeação, ou seja, a dificuldade de, quando solicitado, informar o substantivo específico, ou seja, quando é mostrada uma caneta ao doente, espera-se que ele diga "caneta" em resposta à pergunta "que objeto é este?" ou "o que é isso?". Os afásicos não terão essa capacidade. Este é o primeiro passo no exame formal das afasias.

Após testar a nomeação podemos avaliar a fluência verbal, ou seja, a quantidade de palavras formadas em determinado tempo. Com isso, as afasias podem ser classificadas em fluentes (com a fluência preservada – Wernicke e de condução, por exemplo) e não-fluentes (como a de Broca, em que a fluência está reduzida). A fluência pode ser estimada pela observação de fala espontânea ou pela avaliação sistematizada com número de palavras ditas em 1 minuto (categoria semântica – animais, por exemplo – ou categoria fonêmica – palavras iniciadas com a letra P, por exemplo).

Testada a fluência, prossegue-se para o teste da compreensão, ou seja, quanto da informação fornecida é decodificada e executada. Para isto pode-se pedir ao doente para executar tarefas simples (colocar o dedo da mão direta na orelha esquerda, por exemplo) e também coisas sobre o dia a dia (Quem é maior, o rato ou a galinha? Pedra boia na água? O céu é azul?)

Após a compreensão, prosseguimos para o teste de repetição, que testa mais especificamente a função do fascículo arqueado. Pede-se ao doente para repetir uma frase padronizada (O preço do tomate subiu ontem. O trem chegou atrasado com mais de uma hora na estação).

A capacidade de leitura e escrita complementam a avaliação da linguagem. Com todos estes dados disponíveis é possível classificar as afasias em motora, sensitiva, transcorticais motoras e sensitivas, mistas, global, de condução, anomia pura e demais, porém este não será assunto específico desta sessão.

## Agnosias

Gnosis é o termo que indica conhecimento, ou seja, é a síntese da percepção, reconhecimento e apreciação dos estímulos recebidos. Pode-se entender como o final do processamento cortical das informações. A agnosia, portanto é a perda da capacidade de reconhecer um estímulo, sua função, importância ou significado, mesmo tendo sido adequadamente percebido e na ausência de

alterações cognitivas e perceptuais. Geralmente a agnosia acaba sendo específica para algum canal sensorial. Por exemplo, de olhos fechados, por meio exclusivamente do tato, o doente seria incapaz de reconhecer um objeto cilíndrico com uma ponta em uma das extremidades como uma caneta (porém mantém a capacidade de descrever exatamente o objeto que está em suas mãos). Entretanto com a visão, este reconhecimento seria imediatamente feito. Em outro exemplo, não reconheceria os sons característicos do tilintar de chaves, mais ao tocá-las saberia que objeto é.

### Apraxias

Apraxia é a incapacidade de realizar um ato motor voluntário, intencional, complexo, porém familiar na ausência de déficit de força, sensorial, de coordenação ou cognitivo que justifique melhor esta incapacidade. Há diversos tipos de apraxia descritos nos livros. A apraxia ideomotora é a incapacidade do doente em realizar um ato motor complexo (mostrar o ato motor para pedir carona, para responder que sim, para cumprimentar, por exemplo). Pode ser incapaz de mostrar com mímica como se usam objetos simples do dia a dia, como escova de dentes e martelo. Em alguns casos o doente consegue fazer o gesto apenas por imitação. A apraxia ideativa está mais relacionada com um comprometimento na concepção do objetivo global do movimento. O doente consegue fazer cada parte isolada do ato motor mais complexo, porém, ao tentar fazer o ato final, ele erra a sequência, omite movimentos e os faz de modo inadequado. Por exemplo, se solicitado para mostrar como faz para escovar os dentes, pode primeiro escová-los propriamente dito antes de colocar a pasta na escova.

### Atenção espacial e reconhecimento de estímulos

São achados semiológicos geralmente decorrentes de lesões parietais do hemisfério não dominante para a linguagem. Em conjunto são situações em que os estímulos aplicados no hemicorpo esquerdo e presentes do hemi-espaço esquerdo não atingem a consciência e ficam como se fossem ignorados. Existem vários tipos de graduação destes déficits, desde o não reconhecimento do membro do corpo como sendo próprio do paciente, tanto o não reconhecimento de estímulos vindo do hemi-espaço esquerdo quando um estímulo simultâneo é apresentado (por exemplo, com o examinador diante o paciente, o doente é capaz de indicar se o examinador está movimentando a mão direita ou a esquerda, quando o faz separadamente, porém não é capaz de identificar o movimento da mão esquerda quando as duas estão se movimentando simultaneamente). Além disso, existem alterações específicas em que o doente não tem capacidade de compreender uma cena por completo, é capaz apenas de identificar os elementos isolados, ou é incapaz de reconhecer o rosto de pessoas, ou ainda pode referir que um estímulo foi aplicado do lado direito quando na verdade foi aplicado do lado esquerdo. Este capítulo é muito pequeno para entrarmos em todos os detalhes. Porém chamo atenção para quando houver evidências outras de lesões do hemisfério não dominante para que estas funções sejam ativamente avaliadas ou, ainda, quando existir alguma alteração comportamental ou cognitiva, também haja avaliação específica destas.

### Demais alterações da função mental

Na mesma proporção da complexidade da experiência cognitiva e emocional humana, existem alterações patológicas. Existem alterações específicas da leitura, da capacidade de abstração, de cálculo, do reconhecimento de objetos, sons, música, símbolos e demais. Porém, no momento, o objetivo desde capítulo não comportaria a discussão de todas estas lesões. Contudo, é fundamental o estudo destas alterações para todos aqueles em formação para serem neurologistas, neurocirurgiões ou neuropediatras.

## MOTRICIDADE

Inclui a avaliação direta dos atos motores voluntários e involuntários. Nestes pontos é

fundamental o conhecimento neuroanatômico das vias motoras e suas relações nos diversos locais do sistema nervoso central. Resumidamente, há dois neurônios principias quando se fala de motricidade: o neurônio motor superior, cujo corpo celular está localizado no córtex motor e cujo axônio percorre todo o caminho até o corno anterior da medula, e o neurônio motor inferior, cujo corpo celular está localizado no corno anterior da medula e cujo axônio irá em direção à fibra muscular e diretamente inerva o miócito. A lesão de cada um desses neurônios causará padrões diferentes de acometimento.

A redução da força motora é descrita como paresia. A ausência de contração muscular é descrita como plegia. Quando acomete um único membro, recebe o prefixo mono; quando acomete dois membros equivalentes (as duas pernas, por exemplo), recebe o prefixo para; e quando acomete os membros de um dos lados do corpo, será denominada hemi. O termo completo(a) indica que há alteração motora da face. Predomínio crural ou braquifacial indicam lesões que mais severamente acometem membros inferiores ou superiores, respectivamente. Bi (paresia ou plegia) quer identificar duas lesões separadas que causam hemiparesias. Tetra (paresia ou plegia) indica uma única lesão que causa perda motora bilateralmente.

A motricidade voluntária fica a cargo do trato corticoespinhal. Tem início no córtex motor, suas fibras percorrem a corona radiata, passam pela cápsula interna, atravessam o mesencéfalo. No tronco cruzam de lado e se separam, formando o trato corticoespinhal lateral e o trato corticoespinhal anterior na medula. O primeiro é responsável principalmente pela movimentação voluntária dos membros e o segundo pelo controle motor axial do corpo. O funcionamento do trato corticoespinhal é modulado e influenciado por diversos outros tratos descendentes, que não comentaremos aqui.

## Tônus

É o estado de semi-contração dos músculos, que os mantém prontos para execução de movimentos. Pode haver hipotonia, quando os músculos estão mais flácidos do que o esperado. Pode haver hipertonia quando o estado de semi-contração está acima do esperado. O conceito de “acima do esperado” é adquirido com muita prática e repetição da observação clínica, pois certamente idade, compleição física e hábitos mudam o tônus e o trofismo sem necessariamente implicar em uma patologia. As hipertonias podem ser divididas em plásticas e elásticas. As primeiras estão relacionadas com alterações centrais da regulação motora e não são dependentes da velocidade do movimento. Ou seja, ao se examinar os pacientes, a hipertonia está presente durante todo o arco do movimento, na mesma intensidade, independente da velocidade do movimento, comum em doenças extrapiramidais, como a doença de Parkinson. A hipertonia elástica está relacionada com alteração tardia de lesões do sistema piramidal. Relaciona-se com a presença de espasticidade. Neste tipo de hipertonia, quanto mais rápido o membro for passivamente movimentado, maior e mais agressiva será a resposta motora dos músculos antagonistas ao movimento. Ao se manter a força para realização do movimento, o músculo antagonista logo cede, dando origem, por exemplo, ao sinal do canivete, quando se testa o músculo quadríceps femoral. Outra manifestação da espasticidade é o clônus, que é uma série de contrações musculares rítmicas em que o espasmo e o relaxamento se sucedem por tempo indeterminado (clônus inesgotável) ou por tempo limitado (clônus esgotável) após o estiramento súbito de uma parte do corpo, sendo mantida a força de estiramento.

A hipotonia da criança é um dos primeiros sinais de diversas doenças neurológicas. Nos adultos as hipotonias podem ser vistas em lesões medulares agudas, lesões de nervos periféricos e doenças musculares.

## Trofismo

Enquanto no tônus é um estado de semi-contração do músculo, o trofismo se relaciona mais com o tamanho e o contorno do músculo. Certamente

estas características são modificadas por hábitos de vida e compleição física, logo, a avaliação do trofismo deve estar contextualizada para cada doente e as assimetrias e as desproporções são indicativos de possíveis anormalidades.

## Força Motora

A força motora pode ser quantificada por meio da escala que segue:

Zero – indica ausência de contração muscular perceptível:

1 – indica presença de contração muscular, porém sem movimento perceptível:

2 – indica presença de contração muscular que gera movimento do membro, porém que não vence a força da gravidade:

3 – indica presença de contração muscular que gera movimento e que vence a gravidade, contudo não vence resistência aplicada ao membro:

4 – indica presença de contração muscular, com movimento no membro examinado que vence a gravidade e alguma resistência (neste ponto importante considerar características dos indivíduos): e o grau 4 pode ser subdividido entre 4 + (quatro mais) e 4 – (quatro menos) para tentar indicar os pacientes que vencem resistências maiores ou menores durante o exame.

5 – força muscular normal.

Cada músculo deve ser examinado isoladamente pedindo que o paciente tente realizar o movimento do músculo, contra resistência imposta pelo examinador. O examinador deve posicionar o paciente de modo que o músculo possa exercer sua melhor ação e o músculo deve ser palpado durante o exame, para melhor avaliação da contração muscular. Para cada músculo há uma posição de técnica específica. Convido o leitor à consulta de livros específicos (por exemplo, os citados no início desde capítulo) para as técnicas isoladas.

Existem manobras clássicas para avaliação, especialmente das hemiparesias. Dentre elas podemos citar:

- desvio pronador (sinal de Barré): paciente com os braços estendidos para frente, palmas das mãos voltadas para cima, de olhos fechados. Quando há perda de força motora de padrão piramidal ocorre o desvio da mão em pronação, com queda do braço e leve flexão do cotovelo;

- manobra do rolamento: com os membros superiores levemente estendidos para frente, em rotação internação de ombro, com os cotovelos flexionados a 90 graus, pede-se para o paciente girar simultaneamente os antebraços entre si. O lado parético não fará o movimento adequado, tendo amplitude e velocidade diferente do membro contralateral;

- velocidade do movimento: com as extremidades pede-se para o paciente fazer movimento na máxima velocidade possível. Nas mãos é possível testar movimento de pinçamento, por exemplo, e nos pés, movimento de flexão e extensão de tornozelo; e

- manobra de Mingazzini: paciente se deita, com os quadris e joelhos flexionados a 90 graus. Do lado parético ocorrerá queda do membro. Este teste exige grande força dos músculos abdominais, desde modo, pode ser um teste de difícil realização em pacientes sedentários.

## Movimentos anormais

Os movimentos anormais são um grande capítulo da Neurologia e devem ser estudados separadamente, dada sua grande gama de apresentações e complexidade envolvida. Coloco aqui apenas as principais definições dos principiais movimentos anormais para serem reconhecidos. A existência dos movimentos anormais psicogênicos coloca uma camada extra de complexidade na avaliação clínica.

## Tremor

Movimentos oscilantes, geralmente rítmicos, gerados pela contração alternante entre músculos agonistas e antagonistas. Deve ser descrito em termos de sua frequência, sentido do tremor (prono-supinação, flexão, extensão, etc) em que momento ocorrem (durante o movimento – de ação; durante o repouso – de repouso; ou quando uma intenção é dada ao membro – tremor de intenção)

## Mioclonias

Movimento anormal caracterizado por uma contração muscular rápida e forte seguida de uma breve fase de contração isotônica e, então, seguida de um relaxamento mais lento do que foi a contração. Podem ocorrer após estímulo sensorial. Existe também a mioclonia negativa, termo que descreve a perda transitória de tônus muscular.

## Distonia

É um padrão de movimento anormal involuntário causado pela contração síncrona de músculos agonistas e antagonistas, causando posturas de torção dos membros e tronco. Podem ocorrer movimentos repetitivos de torção (por vezes chamados de tremor distônico) ou a distonia pode ser fixa. Pode ser descrita nos termos da sua localização (focal – um único grupamento muscular é acometido; por exemplo, câimbra do escrivão, distonia cervical, blefaroespasmo/multifocal – quando duas ou mais regiões não contíguas estão envolvidas/segmentar – quando todo um segmento do corpo é acometido, com grupamentos musculares contíguos/generalizada – quando acomete membros e porção axial).

## Coreia e Atetose

Movimentos anormais involuntários caracterizados por movimentos oscilantes, ondulatórios, erráticos, não padronizados e migratórios dando a impressão de movimentos fluidos de uma dança. A atetose é um termo que quer descrever o mesmo padrão de movimento, porém mais distais e mais discretos. Este termo tem sido cada vez menos usado.

## Balismo

Movimentos anormais bruscos, mais violentos de que os demais, geralmente acometendo musculatura proximal dos membros causando movimento de lançamento, arremesso do segmento corporal acometido.

## Tiques

Movimento anormal parcialmente involuntário. Pode assumir múltiplas fenomenologias. É caracterizado por um movimento que pode ser suprimido pela vontade. A supressão do movimento é associada a uma sensação desconfortável, crescente até que o indivíduo não é mais capaz de conter o movimento, realizando-o e tendo a sensação de desconforto aliviada. Após um período de supressão, pode ocorrer um aumento transitório da quantidade e da intensidade dos tiques.

## Asterix ou *Flapping*

É um tremor do punho causado pela dorsiflexão passiva e força desta articulação, semelhante ao “bater de asas de um pássaro”. Geralmente, quando presente, indica desordens metabólicas.

## Estereotipias

Descreve movimentos bastante padronizados, feitos repetidamente, com pouca variação, por tempo prolongado podendo ser auto-lesivos. Geralmente encontrados em crianças com transtornos invasivos do desenvolvimento ou pacientes com desordens psiquiátricas.

## Acatisia

Descreve a situação de incapacidade de ficar sentado e parado. O paciente experimenta uma sensação de inquietude, angústia, agitação interna, que o impele a mover-se para aliviar esta sensação. Quadro causado por neurolépticos de primeira geração. O termo não deve ser usado para descrever comportamento decorrentes de transtorno de ansiedade.

# SENSIBILIDADE

A sensibilidade é processo por meio do qual os estímulos físicos e químicos são convertidos em impulsos elétricos nos neurônicos, conduzidos centralmente e então interpretados pelo sistema nervoso. É parte fundamental da nossa comunicação e relação com o meio ambiente e parte fundamental para o controle de nossos próprios corpos.

Nesta sessão o foco é voltado para percepções táteis e do corpo. A nocicepção é apenas brevemente comentada.

## Sensibilidade térmico-dolorosa, tato protopático

A sensibilidade térmico-dolorosa é dada por receptores cutâneos e terminações nervosas livres localizadas na pele. É uma via primitiva de sensibilidade, composta por fibras pouco mielinizadas de condução lenta. Desde modo a resolução espacial é pouco acurada. O primeiro neurônio da via está no gânglio da raiz dorsal dos nervos espinhais (sendo este neurônio um pseudounipolar). Seu axônio, vindo da periferia, direciona-se para o corno posterior da medula, onda faz sua primeira sinapse. Na sequência, o próximo neurônio, encaminha seu axônio para o lado contralateral da medula e então direciona-se cranialmente pelos tratos espinotalâmicos laterais até o tálamo. Esta mesma via é responsável pelo tato protopático, uma forma primitiva, não sendo capaz de gerar grande discriminação espacial.

A sensibilidade térmica pode ser testada usando objetos semelhantes com diferentes temperaturas. No cotidiano está disseminado o teste com algodão seco e outro embebido de álcool. A crítica a esta técnica é que o líquido pode causar estimulação tátil e então mascarar a resposta. Tubos de ensaio com água em diferentes temperaturas podem ser também usados, porém são menos práticos e disponíveis.

A sensibilidade dolorosa é grosseiramente testada por meio de alfinetes descartáveis que se faz punturas na pele. Existem outros métodos mais acurados e técnicas para avaliação de dor, especialmente nos pacientes com quadros de dores neuropáticas. Essas técnicas, entretanto, não serão abordadas aqui.

## Tato epicrítico, sensibilidade vibratória e propriocepção

Tato epicrítico é o tato discriminativo. Aquele que identifica texturas e tem alta resolução espacial. A sensibilidade vibratória é aquela testada com o diapasão, indicando, portanto, alta resolução temporal desta via. A propriocepção é a capacidade de sentir uma parte do corpo em relação às outras.

Anatomicamente esta via é diferente daquela do tato protopático. É uma via formada por axônios altamente mielinizados, de condução rápida. Vindos da periferia, logo ao entrar na medula, estes axônios se acumulam no corpo posterior da medula, dando origem ao trato grácil e cuneiforme. Cranialmente, farão a primeira sinapse da via nos núcleo do trato grácil e núcleos do trato cuneiforme. O neurônio de segunda ordem, por sua vez, cruza a linha média, formando o lemnisco lateral, fazendo sua sinapse no tálamo, que repassará as informações para diversas regiões do córtex.

sensibilidade dolorosa contralateral ao déficit motor, preservando sensibilidade profunda (síndrome hemimedular).

## PRINCIPAIS PADRÕES DE ALTERAÇÕES SENSÓRIO-MOTORAS EM LESÕES DO SISTEMA NERVOSO

| Sintomas | Neurônio motor inferior | Neurônio motor superior |
|---|---|---|
| Tônus | Reduzido/normal | Aumentado |
| Trofismo | Atrofia leve a grave | Pouca atrofia ou tardia |
| Reflexos | Diminuídos/ ausentes | Exaltados/vivos |
| Fasciculação | Presente | Ausente |
| Fraqueza | Focal ou generalizada | Em grupos, predomínio distal |
| Reflexo cutâneo plantar e cutâneo abdominal | Em flexão// presente | Em extensão// ausentes |

Quadro 1: Lesões do neurônio motor inferior x lesões do neurônio motor superior.

Fonte: Os autores, 2021.

Padrões de déficits sensório-motores de lesões em diferentes localizações do sistema nervoso central.

- córtex cerebral – fraqueza muscular com predomínio braquifacial ou crural. Alteração de sensibilidade pouco importante. Grafoestesia alterada. Ocorre afasia em lesões do hemisfério dominante para linguagem (geralmente o esquerdo). Anosognosia e distúrbios da atenção em lesões do hemisfério não dominante para a linguagem;

- cápsula interna – fraqueza completa (inclui face) e proporcionada. Hemi-hipoestesia contralateral ao tálamo acometido;

- tronco cerebral – hemiparesia alterna (acometimento de nervos cranianos ipsilateralmente à lesão e contralateralmente nos membros). A sensibilidade pode estar normal. Podem ocorrer síndromes autonômicas (síndrome Horner); e

- medula espinhal – podem ocorrer tetraparesias ou paraparesia crurais, hemiparesia/ plegia braquiocrural incompleta (sem alteração de nervos cranianos). Perda de

**Síndromes sensitivas relevantes**

Ramuscular (típico de hanseníase): perda de sensibilidade térmico-dolorosa em áreas frias do corpo. Podem estar presentes alterações autonômicas, como perda de sudorese e piloereção.

Polineuropatias periféricas: hipoestesia simétrica, predomínio distal (padrão bota e luva). Pode estar associada com fraqueza e hiporreflexia, além de poder ter também acometimento autonômico.

Mononeuropatia: acomete todas as formas de sensibilidade na região de distribuição do nervo acometido. No caso de nervos mistos, com fibras sensitivas e motoras, ocorrerá fraqueza com padrão do neurônio motor inferior dos músculos inervados.

Radiculopatia: dor com distribuição no dermátomo corresponde à raiz. Perda de sensibilidade no território da raiz.

Seção completa da medula: perda de todas as formas de sensibilidade abaixo do nível da lesão juntamente com a perda de toda motricidade abaixo da lesão.

Síndrome de Brown Sèquard (hemissecção medular): perda do tato epicrítico e da propriocepção homolateral. Perda da sensibilidade térmica e dolorosa contralateral à lesão. Síndrome piramidal deficitária homolateral à lesão.

Lesão do funículo posterior (tratos grácil e cuneiforme): perda da sensibilidade epicrítica e propriocepção abaixo do local da lesão.

Siringomielia: perda em faixa suspensa do tato protopático e sensibilidade térmico dolorosa nos dermátomos acometidos.

Lesões de tronco cerebral: hemi-hipoestesia contralateral à lesão. Hipoestesia ipsilateral à lesão no território do trigêmeo.

Tálamo: hemi-hipoestesia contração à lesão,

sem predomínio, déficits sempre proporcionais.

Córtex cerebral: hemi-hipoestesia contralateral à lesão com predomínio braquiofacial ou crural.

## REFLEXOS

Os reflexos são respostas involuntárias, automáticas frente a um dado estímulo. Didática e resumidamente temos os reflexos cutâneos superficiais e os reflexos profundos (ou ósteo tendíneos). Em ambos teremos um estímulo (percussão de tendão ou estímulo na pele), uma via aferente (neurônio sensitivo da raiz dorsal que captará o estímulo), uma sinapse no nível da medula (nível de integração), uma via eferente (neurônio motor do corno anterior da medula) e um ou mais músculos efetores. Ao estudar cada um dos reflexos é importante ter em mente todos estes componentes para que o exame dos reflexos seja útil na topografia das lesões do sistema nervoso central e periférico.

### Reflexos cutâneos

Reflexo cutâneo abdominal: estímulo tátil nos diferentes quadrantes do abdome com objeto pontiagudo, da periferia em direção à cicatriz umbilical. Resposta esperada é o desvio da cicatriz umbilical para o lado estimulado. A aferência é dada pelos nervos sensitivos da parede torácica. Idem para eferência. Os músculos efetores são os abdominais.

Reflexo cremastérico: pelo estímulo da pele na região superior e medial da coxa em homens. A resposta normal é a elevação unilateral do testículo. Músculo efetor é o cremaster. Integração L1-L2.

Cutâneo plantar: a pele da planta do pé é estimulada a partir do calcanhar até a base dos dedos. A resposta normal é a flexão de hálux. A resposta extensora do hálux é conhecida como sinal de Babinski, sendo indicativo de liberação piramidal. É um reflexo polissináptico.

Reflexo anal superficial: reflexo mediado pelo nervo hemorroidário com integração S2-S5 definido pela contração do ânus, quando a pele ao seu redor é estimulada.

Reflexo bulbo cavernoso; está relacionado ao reflexo anal. Ocorre contração do esfíncter anal quando é aplicado estímulo na glande peniana.

Reflexo palmo mentoniano: ocorre contração ipsilateral do mento quando é aplicada estimulação na eminência tenar da mão. É indicativo de disfunção de circuitaria frontal.

Sinais de Hoffman e Trömner: são métodos alternativos para aplicação do estímulo extensor para obtenção reflexo flexor dos dedos. Estão exaltados em lesões piramidais. O sinal de Hoffman é obtido com a mão do paciente relaxada e segurada com o punho em dorsiflexão e os dedos parcialmente flexionados. Com um movimento agudo e vigoroso o examinador comprime ou aperta a unha do dedo médio do paciente. No sinal de Trömner o examinador segura o dedo médio do paciente, mantendo-o parcialmente estendido e golpeia o coxim do dedo.

### Reflexos profundos

| Reflexo | Aferência | Nível de integração | Músculo efetor |
|---|---|---|---|
| Estilorradial | N. radial | C5-C6 | Braquirradial |
| Bicipital | N musculo cutâneo | C5-C6 | Biceps Braquial |
| Triciptal | N Radial | C6-C8 | Tríceps braquial |
| Flexor dos dedos | N mediano e n. ulnar | C8-T1 | Flexor superficial dos dedos |
| Aquileu | N tibial | L5-S2 | Tríceps sural |
| Patelar | N femoral | L2-L4 | Adutor magno, longo e curto |
| Costo-abdominal | Nn. intercostaris<br>n. ilioinguinal<br>n. ílio-hipogástrico | T5-T12<br>L1<br>L1 | |

Quadro 2: Reflexos e seus níveis.

Fonte: Os autores, 2021.

## COORDENAÇÃO

O cerebelo e suas vias são responsáveis pela coordenação motora e pelo aprendizado motor. Recebe ampla aferência cortical e nunca faz eferência direta para moto-neurônios. Sua função é modular as respostas motoras do organismo, garantindo que os movimentos sejam harmônicos, corretos e se alternem corretamente ao longo do tempo. O cerebelo também desempenha funções cognitivas como memória e aprendizado motor, porém não serão objetos neste capítulo.

A avaliação da coordenação passa pela realização de movimentos voluntários pelo doente. Deve-se observar se o doente acerta o alvo do movimento, se ele ocorre de modo harmônico e com a velocidade correta.

Nas alterações cerebelares podem ser encontradas as seguintes alterações:

- dissinergia: perda da ação harmoniosa e coordenação entre os diversos músculos para realização de um movimento. A força, escala temporal, amplitude do movimento e a sequência de ativação dos músculo estão dessincronizados;
- dismetria: erros no julgamento de distância entre o membro e o objeto. São erros no julgamento de distância, velocidade do movimento e na direção do movimento. O doente erra o alvo;
- coordenação agonista e antagonista: durante o movimento normal ocorre uma ativação da musculatura agonista e de modo proporcional uma inibição dos antagonistas. No caso de lesões cerebelares esta coordenação é perdida de modo que o primeiro surto de ativação agonista não é contrabalanceado por inativação antagonista, ocorrendo o movimento de modo mais rápido e forte do que o esperado;
- tremores: podem ocorrer tremores durante os movimentos, caracteristicamente são tremores intencionais (durante o movimento, piores quando próximos do alvo ou ao final do movimento);
- hipotonia: achado também comum em lesões cerebelares;
- disartria: manifestação na voz e perda de controle fino da musculatura do aparelho fonatório; e
- ataxia: nome dado a perda da coordenação dos movimentos.

### Principais testes de avaliação da função cerebelar

#### Testes índex-nariz, índex-nariz-índez, índex-índex e calcanhar-joelho

Em todas as situações o doente é solicitado para realizar um movimento com alvo determinado. No primeiro, o doente deve tocar o próprio nariz e então estender totalmente seu braço. No segundo, deve tocar o dedo do examinador e então voltar e tocar o próprio nariz. No terceiro, o doente deve tocar os dedos em frente ao corpo de olhos fechados. No último, com o paciente deitado, solicita-se que o doente toque um dos joelhos com o calcanhar contralateral, deslize-o pela tíbia e então retorne o membro para maca de exames. Em todos os testes, devem ser observados tremores nas manobras, durante o movimento, se o alvo foi corretamente acertado, se o movimento foi homogêneo e fluido.

Teste de Romberg: paciente em pé, inicialmente de olhos abertos, com os pés juntos e com os braços ao longo do corpo. Solicita-se que o paciente feche os olhos. No caso de doenças cerebelares, o equilíbrio não é fortemente prejudicado quando o paciente fecha os olhos. Quando há desequilíbrio e queda, nas lesões cerebelares não tem lado preferencial. No caso de síndromes com perda da sensibilidade profunda, ocorre queda sem latência, logo ao se fechar os olhos, por perda de aferência visual; quando há quadro vestibular o desequilíbrio ocorre com latência e com queda para o lado da preferencial.

Enquanto o paciente está em ortostase com os pés juntos, é possível observar contrações

irregulares dos tendões do pé. Este é o sinal da dança dos tendões e indica uma contínua tentativa de correção da postura para manter o paciente em ortostase.

Marcha: caminhar é uma atividade complexa e altamente coordenada. Lesões cerebelares causarão alteração da marcha, sendo ela irregular, com tamanho de passos variando a cada momento, com base de apoio alargada (aumento da distância entre os pés).

Olhos: os movimentos oculares também estão acometidos. Em caso de doenças cerebelares podem ocorrer nistagmos grosseiros, *flutter* ocular, nistagmos com mudança de direção conforme a direção do olhar, e desvios oblíquos do olhar.

Disdiadococinesia: dificuldade em realizar movimento rápidos e alternados.

Podemos reconhecer três principais síndromes cerebelares. As lesões na região do lobo flóculo nodular causarão principalmente alterações da motricidade ocular e nistagmos. As lesões mediais, interessando principalmente o verme cerebelar, manifestar-se-ão por meio de ataxia de marcha; e, por sua vez, lesões hemisféricas causarão principalmente ataxia apendicular, com alteração dos movimentos dos membros.

## EQUILÍBRIO E MARCHA

Equilíbrio e marcha somente são possíveis com os sistemas estudados até o momento íntegros. Ou seja, alterações do sistema somatossensorial, cerebelar e demais podem causar, no final, alteração de equilíbrio e marcha.

Por equilíbrio, entende-se a capacidade do doente em manter-se em ortostase. Ele pode ser estático, quando a ortostase é mantida com o paciente parado, ou dinâmico, quando o paciente está em movimento.

Para testar o equilíbrio estático, pede-se ao paciente para ficar em pé, com os braços ao longo do corpo com os olhos inicialmente abertos. É observado se mantém a ortostase. Em seguida, o doente é solicitado a fechar seus olhos. Segue a observação do doente. Para sensibilizar a manobra, pode-se pedir ao doente para ficar na ponta dos pés, posteriormente apoiado nos calcanhares e, por final, com os pés em *tandem*, lembrando de trocar sempre o pé de apoio para avaliação simétrica dos membros inferiores. Outro teste adicional pode ser a aplicação, por trás, de uma tração firme, curta e brusca dos ombros do doente, para desestabilizá-lo. Uma resposta normal implica na semi-flexão do joelho, coordenada com a propulsão para frente do tronco, para manter a ortostase.

A avaliação dinâmica é feita com o paciente andando normalmente, com marcha bípede espontânea, marcha em *tandem*, na ponta dos pés e nos calcanhares; marcha estática (marcha de Fukuda) e marcha em estrela são testes adicionais para auxiliar na avaliação de lesões cerebelares e vestibulares.

A marcha humana normal compreende uma sequência complexa de movimentos coordenados e alternados ao longo do tempo, ocorrendo uma troca alternada do apoio do corpo e propulsão do membro à frente, culminando com o deslocamento do corpo. O ciclo completo da marcha é composto de duas partes: fase de apoio (quando o pé está em contato com o solo) e a fase de balanço (quando o pé está se deslocando sem contato com o solo – corresponde a 40% do tempo do ciclo da marcha). A fase de apoio é composta pelas seguintes subfases: 1) fase de toque do calcanhar (quando o calcanhar começa a tocar o solo); 2) fase de contato (quando todo o pé está apoiado no chão); 3) fase de apoio médio (quando ocorre deslocamento anterior da tíbia e o centro de pressão desloca-se anteriormente); 4) fase de saída do calcanhar (quando o calcanhar se descola do solo e ocorre extensão do hálux e o centro de pressão está bastante anteriorizado no pé); e 5) fase de propulsão (pré-balanço – que é o contato final do háluz no solo). A fase de Balanço é composta de três subfases: 1) balanço inicial (quando o halux termina

seu contato com o solo, ocorre flexão de joelho e quadril); 2) fase do balanço médio (quando ocorre maior flexão do quadril, elevação do joelho e sua flexão); e 3) fase de balanço final (quando ocorre extensão do joelho, flexão de tornozelo e preparação para o toque do tornozelo no chão.).

### Principais marchas patológicas

Marcha cerebelar: base de apoio aumentada, passos de tamanho diferente. Pode também ser chamada de marcha ebriosa.

Marcha talonante: é a marcha decorrente de perda da sensibilidade profunda. Ocorre grande elevação do joelho durante a fase de balanço com lançamento vigoroso do pé contra o solo durante a fase de desaceleração.

Marcha em tesoura: marcha com adução das coxas, decorrente de lesões piramidais com acometimento bilateral.

Marcha hemiparética: marcha feita com ombro em rotação interna e adução, flexão de cotovelo, punho e dedos, e membros inferiores em extensão do joelho e tornozelo. Assim, na fase de balanço o quadril é basculado lateralmente, permitindo o deslocamento anterior do membro inferior para troca do passo. Pode ser conhecida como marcha ceifante.

Marcha escarvante: ocorre quando há fraqueza na dorsiflexão do pé, o doente faz uma grande elevação do joelho durante a fase de balanço para que a ponta do pé não toque o solo.

Marcha parkinsoniana: ocorre com passos pequenos, anteroflexão do tronco, giro e trocas de direção feitos em múltiplas etapas. Extremidades superiores geralmente estão em flexão e rotação interna.

Marcha anserina: ocorre nas fraquezas proximais, com báscula bilateral do quadril. Típica do terceiro trimestre da gestação ou de quadros miopáticos.

## NERVOS CRANIANOS

### Nervo olfatório (I NC)

Responsável pela identificação de moléculas voláteis presentes no ar inalado, sendo responsável pelo olfato. Atua em íntima relação com as papilas gustativas, sendo parte fundamental da percepção de sabor dos alimentos. Conecta-se diretamente com o sistema nervoso central, não passando pelo tálamo.

A testagem do olfato na prática clínica cotidiana é pouco realizada. Existem testes formais e padronizados em que é oferecido ao doente um odor específico padronizado e então, o sujeito é solicitado para identificar o odor (banana, alho e café, por exemplo). De modo prático podem ser usados condimentos e substâncias do cotidiano, apresentadas isoladamente, requerendo que o doente as identifique.

É importante testar uma narina de cada vez. As causas mais frequentes de perda de olfato são problemas locais do nariz (processos inflamatórios e alérgicos) ou traumatismo cranioencefálico no sentido anteroposterior que levam ao cisalhamento das terminações nervosas.

### Nervo óptico (II NC) e vias ópticas

A visão é tida como um dos principais sentidos do ser humano. Os nervos ópticos são compostos pelos axônios dos neurônios ganglionares da camada da retina, que fazem sinapse no corpo geniculado lateral, que por sua vez emite axônio, coletivamente chamada de radiação ótica, até o córtex visual primário, localizado ao redor do sulco calcarino. São estruturas responsáveis pela captação da radiação eletromagnética que compõe a luz e a sua transdução em impulsos elétricos. Tanto a retina quanto em toda a via, existe uma organização espacial das fibras, tornando possível o aparecimento de padrões que nos permitem o diagnóstico topográfico das lesões dentro da via óptica.

O exame do segundo par deve ser iniciado pela acuidade visual, ou seja, a verificação da acurácia

da percepção visual. Esta avaliação deve ser feita em ambiente bem iluminado, com um olho de cada vez, preferencialmente usando óculos para correção de erro de refração (que reduzem a acuidade visual aferida no consultório, porém não por problema no nervo) por meio das tabelas de Snellen (tabela colocada a 3 metros do doente) ou de Rosenbaun (versão “de bolso” do Snellen). O limite da percepção é visto quando o doente é capaz de reconhecer 50% mais um dos estímulos apresentados.

A visão de cores é integralmente avaliada por meio do uso do Teste de Cores de Ishihara. São painéis compostos por múltiplos círculos de tamanhos diferentes. Individualmente cada círculo terá um padrão de cor, em conjunto os círculos formarão um número, letra ou forma. Indivíduos daltônicos terão dificuldade de identificar o número ou letra em determinados painéis. Na rotina diária a forma mais prática de avaliação é por meio da percepção da cor vermelha, a mais intensamente acometida por patologia dos nervos óticos. Tendo um objeto vermelho de referência, compara-se a percepção da cor na visão central e na visão periférica. A cor vermelha deve ser percebida como mais brilhante, ou vibrante, sempre na visão central, pois esta é dada pela fóvea, local da retina rico em cones, células que dão a percepção de cor.

O campo visual na prática clínica é feito por meio da campimetria de confrontação. O médico fica diante do doente, com os olhos na mesma altura e vai examinar um olho de cada vez. O campo visual do doente será comparado com o do próprio médico que aleatoriamente apresenta estímulos nos quatro quadrantes do campo visual e verificará se há locais em que o estímulo não é percebido. Geralmente podem-se mostrar dedos e solicitar para o paciente dizer quantos foram mostrados ou perguntar se os dedos estão parados ou se movimentando.

A avaliação de campo visual é bastante útil, pois, dada a organização espacial das fibras, os padrões de acometimento são altamente topográficos para lesões nas vias visuais (Figura 1).

Por fim, é realizada a fundoscopia, exame fundamental para avaliação do segundo par, embora bastante negligenciado. Deve ser realizada em ambiente escuro, idealmente com as pupilas dilatadas. Na prática clínica do dia a dia, entretanto, é bastante comum a realização do exame sem a dilatação farmacológica das pupilas. Esta parte do exame demanda, particularmente, bastante treino até que o médico seja capaz de rapidamente identificar e avaliar as estruturas. Nesta parte do exame físico, é possível a avaliação das transparências dos meios (córnea, humor aquoso e humor vítreo), da retina (se descolada ou não), de sangramento e outras alterações da retina, dos vasos sanguíneos da retina e especialmente da papila do nervo ótico.

## Nervos oculomotor, troclear e abducente (III, IV e VI NC)

São os nervos responsáveis pela movimentação ocular. O adequado funcionamento é fundamental para manter a visão binocular. Alteração da função gerará diplopia, que é a visão duplicada. O conhecimento da anatomia destes nervos e da anatomia das fibras de interconexão entre eles é fundamental para o entendimento das manobras semiológicas indicadas. O entendimento dos funcionamentos dos centros superiores dos movimentos oculares é fundamental.

De modo geral, temos que o impulso nervoso sempre chega ao núcleo do sexto par, ipsilateral ao movimento do olho. Deste núcleo, por meio do fascículo longitudinal medial, saem fibras excitatórias para o quarto nervo contralateral e inibitórias para o sexto nervo contralateral, além de haver inibição ipsilateral, por sua vez (Figura 2).

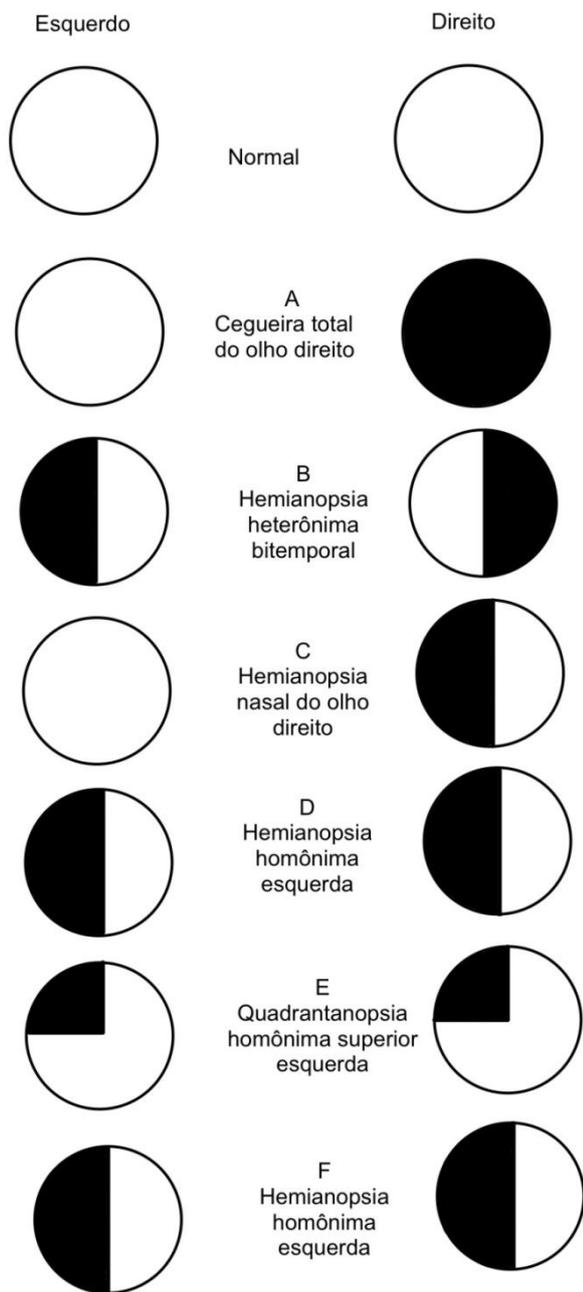



Figura 2: Vias visuais e conexões.

Fonte: Arte de Pedro Schmidt dos Reis Matos Figueiredo, 2021.

Os movimentos oculares são testados, inicialmente, com a avaliação se o doente consegue assumir as nove posições do olhar. Se houver diplopia em qualquer uma das posições, é fundamental que esta seja descrita nos termos do sentido (se vertical, horizontal ou oblíqua).

A localização da lesão é feita de acordo com a Tabela 1:

| Músculo | Função | Nervo |
|---|---|---|
| Reto medial | Adução | III |
| Reto superior | Elevação e inciclodução | III |
| Reto inferior | Abaixamento e exciclodução | III |
| Oblíquo inferior | Elevação e exciclodução | III |
| Oblíquo superior | Abaixamento e inciclodução | IV |
| Reto Lateral | Abdução | VI |

Tabela 1: Musculatura ocular extrínseca e sua respectiva inervação.

Fonte: Os autores, 2021.

Parte da avaliação da motricidade ocular é a avaliação da motricidade ocular intrínseca, ou seja, a movimentação pupilar, um movimento reflexo para ajustar a quantidade de luz que entra no globo ocular e para otimizar a visão. O reflexo à luz é mediado pela retina, II NC, quiasma e trato óptico. Antes de atingir o corpo geniculado lateral, os aferentes pupilares fazem sinapse no pré-teto, deste, fazem sinapse no núcleo de Edinger Westphal, havendo grande mistura das fibras de cada lado, tornando o reflexo bilateral (fotomotor direto e consensual). Deve ser testado aplicando-se luz nos olhos do paciente e observando a resposta de ambas as pupilas. O paciente deve estar na posição primária do olhar, preferencialmente. A partir do núcleo de Edinger Westphal, os eferentes parassimpáticos caminham pelo III NC, passando pelo gânglio ciliar e então inervam o músculo esfíncter da pupila, cuja ação é contrabalanceada pela estimulação simpática (que é proveniente da cadeira simpática carotídea, por meio da divisão oftálmica do V NC.

## Nervo Trigêmeo (V NC)

É o maior e mais complexo dos nervos cranianos. É responsável pela inervação da musculatura da mastigação. Seu maior componente é o sensitivo, sendo responsável pela sensibilidade da face, parte anterior do couro cabelo até o vértice. Tem três divisões: oftálmica, maxilar e mandibular.

As funções motoras do trigêmeo são avaliadas por meio da inspeção dos músculos masseteres e

pterigoides. Pode-se pedir para o paciente morder um palito e então tentar retirá-los contra a resistência. Os músculos também podem ser palpados durante movimentação. A abertura e o fechamento da boca podem ser observados. Desvios laterais podem indicar perda de força de um dos lados.

A parte sensorial deve ser testada com as mesmas técnicas descritas anteriormente na avaliação sensitiva. Vale aqui ressaltar achados não orgânicos da sensibilidade: respeitar a linha do cabelo, alteração sensitiva que respeita perfeitamente a linha média, perda da sensibilidade vibratória em apenas metade do osso frontal, alteração sensitiva que não respeita o *tragus* nem o ângulo da mandíbula (duas regiões que não são inervadas pelo V NC. Estes achados são úteis para avaliação de quadros não orgânicos.

A parte reflexa pode ser testada por meio do reflexo córneo palpebral, que consiste na contração do músculo orbicular dos olhos por meio da estimulação da córnea. O reflexo massetérico também pode ser testado, fazendo percussão com interposição do dedo no mento com a mandíbula semiaberta.

## Nervo facial (VII NC)

O nervo facial é o nervo responsável pela motricidade facial, possui uma porção autonômica parassimpática (responsável pela inervação da glândula lacrimal) e provê inervação gustativa para os dois terços anteriores da língua. Leva fibras motoras para invervação de músculo estapedio, tendo papel na regulação da audição e, também, medeia informações de propriocepção dos músculos da face.

A gustação é formalmente testada com substância doces e salgadas, com a língua para fora e sendo segurada pelo examinador com uma gaze. Esta manobra é importante para que o líquido não se dissolva por toda cavidade oral, estimulando a hemilíngua que não está sendo examinada no momento.

A motricidade da face deve ser testada no terço superior, médio e inferior. As paralisias faciais de padrão central acometem o terço médio e inferior da face, pois o terço superior recebe inervação bilateral, ou seja, na lesão de um dos lados do cérebro, as fibras contralaterais são capazes de manter a movimentação da face. Nas lesões periféricas, ocorre perda da mímica facial na metade ipsilateral da lesão.

O teste da motricidade da face é baseado na realização de movimentos de mímica facial conforme solicitação. Inicialmente podemos pedir para o paciente franzir a testa e posteriormente fazer a contração dos músculos corrugadores (como se fosse fazer "cara de bravo"). A seguir, pede-se ao paciente para fechar os olhos com bastante força. Pode-se tentar abrir os olhos do paciente neste momento. O lado parético não apresenta tanta resistência e pode não ser percebida a contração da musculatura. A simetria do sorriso e a simetria durante a protrusão dos lábios é importante serem avaliados, além da movimentação do músculo platisma.

O principal reflexo associado ao VII NC é o córneo palpebral, discutido na sessão referente do V NC.

## Nervo vestibulococlear (VIII NC)

O nervo vestibulococlear é composto por duas divisões. A divisão acústica (coclear) responsável pela condução dos impulsos nervos que, em última análise, darão a percepção de som e a divisão vestibular que leva informações dos canais semicirculares, sáculo e utrículo, responsáveis pela percepção de aceleração e desaceleração da cabeça. O estudo do VIII NC é particularmente importante, pois a queixa de tontura é frequente nos consultórios médicos e o diagnóstico diferencial é amplo. O exame cuidadoso do NC VIII pode ser muito útil no diagnóstico desses casos. Esta sessão será insuficiente para abordar todos os aspectos semiotécnicos e diagnósticos.

A avaliação auditiva ideal é a audiometria. À

beira do leito o diagnóstico é grosseiro e não seria capaz de identificar déficits leves. A avaliação da audição deve ser feita em uma orelha de cada vez. Uma primeira avaliação pode ser feita solicitando que o paciente compare os sons de esfregar de dedos em cada uma das orelhas.

O teste com o diapasão é útil na avaliação da condução óssea e da condução aérea. Esses testes são úteis para diferenciar lesões do nervo ou lesão do sistema de condução do ouvido médio. Pode-se pedir para o paciente comparar a intensidade do som do diapasão em cada um de seus ouvidos, além de testar também, afastando-se o diapasão do ouvido do paciente, a distância em que o som deixa de ser percebido.

Há dois testes clássicos para serem feitos com o diapasão: teste de Rinne e teste de Weber. No primeiro, o diapasão é ativado e colocado na mastoide. Quando ele não foi mais ouvido, deve ser colocado junto ao ouvido ipsilateral. Num teste normal o paciente deve ouvir o diapasão junto ao ouvido pelo dobro do tempo que o escutou quando estava colocado na mastoide. O segundo é realizado colocando-se o diapasão ativado no vértice crânio. No teste normal o paciente deve ouvir vibração no meio da cabeça, sendo o som ouvido igualmente em ambos ouvidos. No caso de lesões neurossensoriais, o lado afetado terá uma audição pior, sendo que o som é percebido mais intenso no lado contralateral à lesão. No caso de perda condutivas, o teste lateraliza-se para o lado anormal.

| | Teste de Rinne | Teste de Weber |
|---|---|---|
| Perda condutiva | Condução óssea maior que a aérea (exame anormal) | Lateraliza para lado da lesão |
| Perda neurossensorial | Condução aérea maior que a óssea (exame normal) | Lateraliza para o lado normal |

Tabela 2: Testes de perda condutiva e neurossensorial.

Fonte: Os autores, 2021.

A avaliação da função vestibular e das queixas de tontura pode ser um grande desafio técnico e de empatia para com o doente. A avaliação começa com uma detalhada história clínica, tentando desvendar o que cada um dos pacientes quer significar quando usa a palavra “tontura”. Alguns pacientes usam esta palavra para descrever sensação de girar, rodar, inclinar ou cair, associado com ilusão de movimento da própria pessoa e do ambiente. A isso damos o nome de vertigem. Estes sintomas estão geralmente relacionados com disfunção do sistema vestibular, central ou perifericamente. A palavra tontura pode querer significar sensação de perda de equilíbrio, equilíbrio inadequado, mas não propriamente uma sensação rotatória, mas sim uma sensação oscilatória ou de dificuldade de manter a ortostase. Esta descrição pode ser encontrada em disfunções vestibulares periféricas bilaterais, perda da sensibilidade profunda, lesões de cerebelo, alterações extrapiramidais e até efeito colateral de medicamentos. Outros pacientes descrevem a sensação de tontura no contexto de visão turva, de estar atordoado, com sensação de quase perda da consciência e com diaforese. Este quadro é mais compatível com situações de pré-síncope, quando ocorre a hipoperfusão cerebral global de múltiplas causas, desde autonômicas a cardíacas. Outros pacientes têm queixas vagas, pouco específicas, associadas com dificuldade de caminhar. Devem-se investigar múltiplos déficits sensoriais múltiplos (visão, tato, propriocepção, audição, etc.), quadro demenciais e psicogênicos.

Os sintomas acima descritos devem ser correlacionados com a posição do corpo, posição da cabeça e com mudanças de posição da cabeça e do corpo. A duração dos sintomas e a recorrência devem ser ativamente verificadas.

**Principais testes de avaliação vestibular**

- teste de ultrapassagem do alvo (teste de Bárány): pede-se ao doente estender os braços, deixando-os no nível dos braços do examinador, que os posiciona a frente do corpo, de modo semelhante aos do

paciente. De olhos fechados, solicita-se ao paciente que eleve os braços acima da cabeça, estendidos, e então retorne para posição inicial. Nos distúrbios vestibulares, ocorrerá desvio para o lado afetado;

- teste de Romberg: já foi descrito anteriormente, basicamente, nos quadros vestibulares, o fechamento dos olhos causará desequilíbrio com lado preferencial e com latência;

- teste de Fukuda: o paciente com os olhos fechados tenta caminhar marcando o passo (como se estivesse marchando). Pacientes com lesões vestibulares desviar-se-ão para o lado da lesão; e

- reflexos oculocefálico ou reflexos vestíbulo-ocular: rotaciona-se a cabeça para os lados, alternadamente, e observa-se a resposta ocular. Usando-se movimentos rápidos e bruscos e solicitando ao paciente que mantenha a fixação ocular, temos o teste de Arremesso da Cabeça (*head impulse test*).

- nistagmos

  - nistagmo espontâneo: ocorre sem posição específica da cabeça. A fase lenta indica o lado da lesão e a fase rápida indica o lado normal. Geralmente, é horizontal e rotatório. A amplitude do nistagmo tende a aumentar quando o paciente olha na direção da fase rápida. Durante o exame de fundoscopia, quando o paciente perde a fixação do olhar por causa da luz, pode-se flagrar um nistagmo sutil que estava sendo suprimido pela fixação. Nistagmos discretos podem ser evocados sacudindo-se a cabeça do paciente, este com os olhos fechados, por aproximadamente 30 s e, então, abrindo os olhos; e

  - nistagmo de posicionamento: obtido por meio de manobras e posicionamentos específicos. O teste mais tradicional e conhecido é a manobra de Dix Hallpike, que consiste na mudança da posição da cabeça do paciente de uma posição sentada para posição deitada, em decúbito dorsal, com o pescoço estendido a 45 graus e rotacionada 45 graus para o lado que se deseja testar. Nistagmo periférico pode ter latência e é geotrópico ("bate em direção ao chão").

| Achado | Periférico | Central |
|---|---|---|
| Latência | Sim, tipicamente 3-10s, podendo chegar até 40s | Não |
| Fatigabilidade | Sim, episodio típico dura 10-30s, podendo chegar até 1 min | não |
| Adaptabilidade | Sim, manobra realizada repetidamente provoca uma resposta cada vez menos | Não |
| Direção do nistagmo | Direção fixa, de rotação com batidas ascendentes e pequeno volume horizontal | Direção mutável, variável, muitas vezes, puramente verticais |
| Supressão do nistagmo por fixação visual | Sim | Não |
| Consistência (reprodutibilidade) | Menos consistente | Mais consistente |
| Ultrapassagem do alvo | Na direção da fase lenta | Pode ser na direção da fase rápida |

Tabela 3: Características do nistagmo periférico *versus* central.

Fonte: Os autores, 2021.

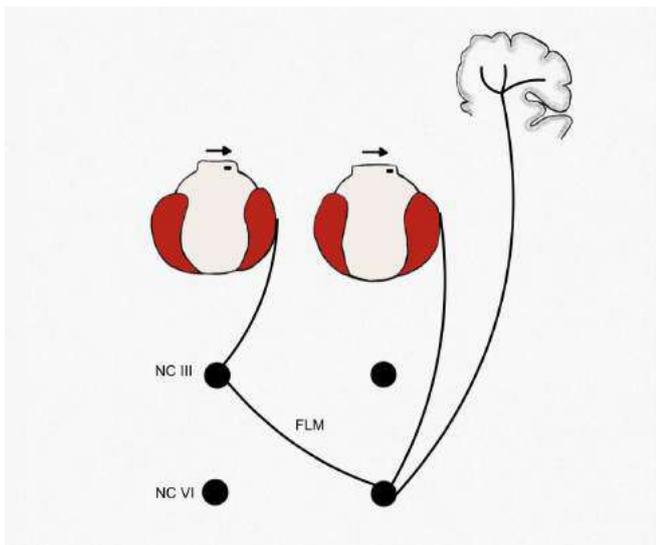



Figura 3: Nistagmo.

Fonte: Os autores, 2021.

## Nervos glossofaríngeo (IX NC) e Vago (X NC)

O nervo glossofaríngeo é responsável pela inervação do músculo estilofaríngeo cuja função é elevar e dilatar a faringe. Sua parte sensitiva é responsável pela sensibilidade geral e especial (gustativa) do terço posterior da língua. Também é responsável pela sensibilidade geral da faringe na região da amígdala e a superfície interna da membrana timpânica e pele do ouvido externo. A avaliação direta do nervo é pouco prática, pois suas funções se misturam com as de outros nervos, que irão mascarar alterações. Lesões isoladas deste nervos, por sua vez, são muito raras. Quando este nervo está comprometido, frequentemente outros também estão, especialmente o X NC, sendo, portanto, síndromes clínicas geralmente superpostas.

O nervo vago é o mais longo dos nervos cranianos e aquele com a maior distribuição. Inerva intestinos, estômago, coração, pulmões, laringe, faringe, corpo carotídeo, inerva regiões do ouvido externo e supre fossa posterior. Sua parte motora tem inervação bilateral e é responsável por musculatura da laringe e faringe, incluindo palato mole. Sua porção autonômica é parassimpática e direciona-se para coração, pulmões e trato gastrointestinal. Sua parte sensorial leva sensações de dor, temperatura e tato da faringe, laringe e superfície externa da membrana timpânica para o sistema nervoso central. Também leva informações aferentes-viscerais.

O exame clínico do NC X é feito por meio da observação direta do palato e sua movimentação de elevação. Também pode ser testado o reflexo do vômito, bilateralmente. Avaliação da voz também é uma avaliação da parte motora do vago.

## Nervos Acessório (XI NC) e hipoglosso (XII NC)

O nervo acessório é formado por uma parte cranial e uma parte espinhal (que por sua vez é formada por ramos vindos de C2 a C5). O exame de sua função isoladamente é de difícil execução, tendo em vista que suas funções estão bastante mescladas com a do X NC. É possível a avaliação da sua porção espinhal por meio da avaliação da força no músculo esternocleidomastoideo, que rotaciona e inclina a cabeça para o lado contrário ao lado no músculo que contraiu.

O XII NC é um nervo puramente motor responsável pela inervação da língua. Existem dois principais padrões de acometimento destes nervos: padrão nuclear e supranuclear. As lesões nucleares estão relacionadas com fraqueza da língua, atrofia pronunciada e mais precoce e fasciculações. As lesões supranucleares apresentam fraqueza raramente grave, sem atrofia pronunciada e sem fasciculações (que é uma das marcas de lesões do neurônio motor inferior). Tendo em mente esses padrões, quando ocorre uma lesão unilateral do nervos, no caso das lesões nucleares e infranucleares a língua quando protrusa desviará para o lado da lesão, e dentro da boca existe também esta tendência. Quando a lesão é supranuclear, dada à fraqueza mais leve, dentro da boca não haverá desvios, que, por sua vez, podem ser flagrados quando a língua está protrusa.

## REFERÊNCIAS


1. Campbell WW, Barohn RJ. DeJong-O Exame Neurológico, 7ª. Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.

2. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. Localization in Clinical Neurology. 7th edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2012.

3. Coelho FF, Hadad MS, Mutarelli EG. Propedeutica Neurologica: Do sintoma ao diagnóstico. 2ª. Edição. São Paulo: Sarvier; 2014.

# CAPÍTULO 6

# ELETRONEUROMIOGRAFIA

**Maria Tereza de Moraes Souza Nascimento**

## INTRODUÇÃO

Eletroneuromiografia (ENMG) é um método de exame complementar, baseado nos aspectos funcionais dos tecidos nervoso e muscular, utilizado para o estudo do sistema nervoso periférico. É composto de duas partes distintas: estudos de condução nervosa (sensitiva e motora) e traçados eletromiográficos (eletromiografia de agulha). Cada uma destas partes é utilizada para distinguir tipos e locais específicos de anormalidades, baseiam-se em diferentes princípios, e ambas se completam, a fim de fornecer as adequadas bases para as conclusões do exame. Segundo Kimura, "o exame eletroneuromiográfico deve ser conduzido como uma extensão do exame físico, e não como um procedimento de laboratório"[1] , uma vez que simula os estímulos elétricos fisiológicos que trafegam pelos nervos, captando respostas à distância sobre seus alvos (pele e músculos), e estuda a contração muscular, através de eletrodos de agulha colocados na intimidade dos músculos. Através de uma sequência de estudos e métodos específicos, é possível confirmar a topografia e o tipo das afecções do sistema nervoso periférico (mielínicas ou axonais), bem como estimar a gravidade e os aspectos cronológicos das doenças estudadas.

## EQUIPAMENTO

O aparato utilizado para a realização do eletrodiagnóstico de rotina inclui eletrodos, amplificadores, *displays*, autofalantes e dispositivos de armazenamento de dados[2]. O primeiro equipamento utilizado clinicamente foi desenvolvido em 1948, pelo trabalho conjunto do engenheiro James Golseth, da *Northwestern School of Medicine*, James A. Fizzel, do laboratório de testes de Illinois[3] , associados às pesquisas de Herbert Jasper, da *McGill University*. Neste período, havia grande número de pacientes com lesões do sistema nervoso periférico em consequência da Segunda Guerra Mundial.

O eletromiógrafo é composto por eletrodos (de superfície ou de agulha), amplificadores de sinais, displays (visuais e auditivos) e estimuladores elétricos[4]. Os eletrodos são colocados sobre a região anatômica a ser estudada, ligados a cabos de captação de sinal elétrico e, estes, ligados a um pré-amplificador, que converte o sinal biológico em sinal elétrico, que adentra o sistema e é mostrado no display visual, produzindo um som (display auditivo). Os gráficos obtidos são expressos em um sistema de coordenadas no display (eixos X e Y), que são avaliados segundo parâmetros específicos, a depender do tipo de estudo (condução nervosa ou eletromiografia).

Os estimuladores elétricos fornecem pulsos de corrente contínua, de 50 a 100 V, gerando uma corrente de 5 a 50 mA, modo de corrente quadrada, com intensidade de 0,2 a 100 mA, através de um estimulador bipolar, em forma de barra fixa ou de garfo[5].

## ESTUDOS DE CONDUÇÃO NERVOSA

Os estudos de condução nervosa se dividem em:

- estudos de condução nervosa sensitiva; e
- estudos de condução nervosa motora

## ESTUDOS DE CONDUÇÃO NERVOSA SENSITIVA

São estudos que avaliam a integridade dos nervos periféricos, em relação ao componente aferente das fibras grossas e mielinizadas. Os corpos celulares destes neurônios, do tipo pseudounipolar, estão localizados nos gânglios das raízes dorsais, próximo aos forames de conjugação da coluna vertebral. Seus prolongamentos periféricos, oriundos dos receptores localizados na pele, são avaliados através de estímulos elétricos (choques), aplicados e registrados no trajeto do nervo, sobre a superfície da pele.

### Método

Os estímulos elétricos aplicados são pulsos de corrente quadrada, que variam de 0,2 a 100 mA de intensidade, liberados a partir de um estimulador elétrico bipolar, que pode ser do tipo barra ou do tipo garfo. O estimulador libera corrente elétrica, cuja intensidade deve ser ajustada pelo neurofisiologista, até que seja suficiente para despolarizar todas as fibras do nervo em estudo. Isso ocorre quando a amplitude dos potenciais de ação atinge sua amplitude máxima, e não mais oscilam. Estes estímulos elétricos oferecidos trafegam pelos nervos estudados e são captados à distância, na superfície da pele, em locais pré-determinados, variando de acordo com a anatomia de cada nervo.

Os potenciais obtidos, chamados potenciais de ação do nervo sensitivo (PANS) apresentam três parâmetros que devem ser avaliados: latência (tempo decorrido entre o estímulo fornecido e o início do registro do potencial de ação na tela do computador, a partir do eixo X); amplitude (tamanho do potencial registrado, desde o ponto de partida, quando o gráfico deixa a linha de base no eixo X, até o pico do potencial, no eixo Y, quando sua polaridade se inverte); e velocidade de condução (baseada na fórmula física da velocidade constante, obtida através da divisão entre a distância do ponto de estímulo e o ponto de captação (S), dividido pela latência do potencial (T) [V=S/T]).

### Alvos

As estruturas avaliadas pelos estudos de condução nervosa sensitiva são os nervos periféricos, em seu componente aferente formado pelas fibras grossas e mielinizadas.

### Indicações

Os estudos de condução nervosa sensitiva são utilizados para avaliar as seguintes condições:

- mononeuropatias por compressão (*entrapment syndromes*), por exemplo, a síndrome do túnel do carpo (nervo mediano), síndrome do canal cubital (nervo ulnar), paralisia do “sábado à noite” (nervo radial), síndrome do canal do tarso (nervo tibial posterior – plantar medial e plantar lateral), e todas as neuropatias compressivas, que afetam os nervos periféricos em canais anatômicos, e cursam com sintomas sensitivos, motores e autonômicos, conforme a gravidade do quadro;

- mononeuropatias traumáticas: lesões de nervos periféricos em decorrência de acidentes, cirurgias, procedimentos e instrumentações que causem dano a nervos periféricos, produzindo semiologia característica, com manifestações clínicas no trajeto do nervo afetado;

- plexopatias braquiais e lombossacrais: lesões em decorrência de acidentes, complicações do parto, radioterapia, etc., que afetem os plexos braquiais ou lombossacros, em suas estruturas sensitivas e motoras;

- polineuropatias: condições distais e simétricas, afetando o indivíduo em um padrão semiológico de botas e luvas, e cuja detecção é facilitada quando estudamos os quatro membros, ampliando a amostra de nervos periféricos examinados;

- mononeuropatias múltiplas: condições que afetam os nervos de maneira não contígua, nervos esparsos em vários lugares do corpo, simultaneamente, cujas

etiologias mais comuns são doenças reumáticas, inflamatórias e nos estados pós-COVID 19[6]; e

- ganglionopatias: neuronopatias sensitivas, que afetam os corpos dos neurônios sensitivos, localizados nos gânglios das raízes dorsais, cuja principal etiologia são manifestações paraneoplásicas e doenças autoimunes, acompanhadas ou não de ataxia sensitiva [7].

## Limitações e cuidados técnicos

A adequada colocação dos eletrodos exatamente sobre o trajeto dos nervos sensitivos, a adequada preparação da pele, a manutenção da temperatura da superfície acima de 31 graus Celsius, a intensidade e duração dos estímulos elétricos aplicados, são cruciais para obtenção de potenciais de ação sensitivos (PANS) com uma linha de base estável, livre de artefatos, com um pico claramente detectável, e reprodutível em exames subsequentes. Estas são características de boas qualidades técnicas na execução e registro do exame.

As fibras sensitivas finas e pouco mielinizadas (do tipo A-delta e C), responsáveis por carrear a sensação térmica e álgica, bem como as fibras autonômicas, não são acessíveis ao método eletroneuromiográfico. Também não são acessíveis ao método, as radículas sensitivas, formadas pelos prolongamentos centrais dos neurônios pseudo-unipolares dos gânglios das raízes dorsais (estruturas pré-ganglionares).

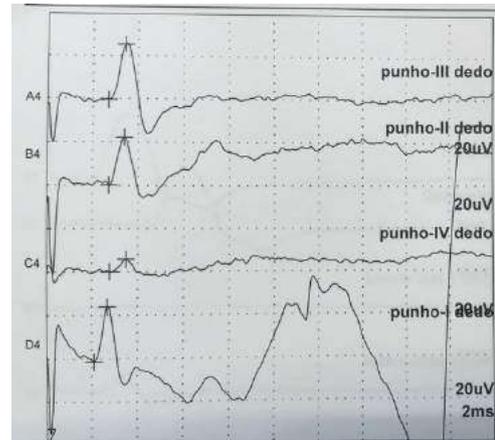



Figura 1: Exemplo de estudos de condução nervosa sensitiva normal: nervo mediano direito, filtro 20 a 3000 Hz, 20uV/divisão; 2 ms/divisão.

Fonte: Os autores, 2021.

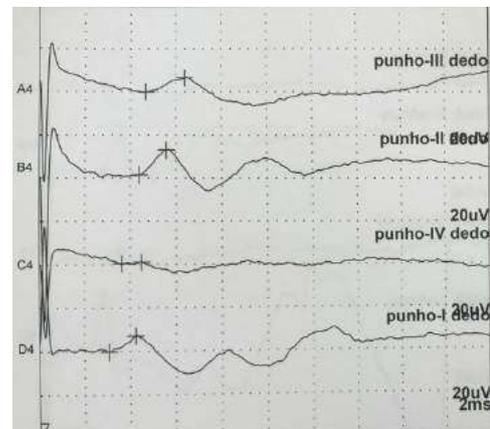



Figura 2: Exemplo de estudos de condução nervosa sensitiva anormal (síndrome do túnel do carpo): nervo mediano esquerdo, filtro 20 a 3000 Hz, 20uV/divisão; 2ms/divisão. Note que as latências são prolongadas, as amplitudes são reduzidas em relação à esquerda.

Fonte: Os autores, 2021.

## ESTUDOS DE CONDUÇÃO NERVOSA MOTORA

São estudos que avaliam a integridade dos nervos periféricos, em relação ao componente eferente das fibras grossas e mielinizadas (motoneurônios Alfa). O corpo celular destes neurônios unipolares está localizado no corno anterior da medula espinhal. Seus prolongamentos periféricos são avaliados através de estímulos elétricos (choques), aplicados no trajeto do nervo e captados sobre o ponto motor de músculos específicos. O chamado “ponto motor” é onde se concentra a maior parte das placas motoras daquele

músculo, na região equatorial das fibras, de acordo com um mapa anatômico.

## Método

Os estímulos elétricos aplicados são pulsos de corrente quadrada, que variam de 0,2 a 100 mA de intensidade, liberados a partir de um estimulador elétrico bipolar, que pode ser do tipo barra ou do tipo garfo. O estimulador libera corrente elétrica, cuja intensidade deve ser ajustada pelo neurofisiologista, até que seja suficiente para despolarizar todas as fibras do nervo em estudo e, assim, promover contração de todas as fibras musculares em questão, isto se dá quando a amplitude dos potenciais de ação atingem sua amplitude máxima. Os estímulos elétricos oferecidos são aplicados em pelo menos dois pontos diferentes do nervo (proximal e distal), para procurar por bloqueios de condução ao longo do trajeto do nervo. A captação é realizada à distância, através de eletrodos de superfície bipolares (cujo polo ativo é colocado sobre o ventre do músculo e o polo referencial é colocado sobre a inserção muscular). A captação também pode ser realizada com eletrodos de agulha.

Os potenciais obtidos, chamados potenciais de ação musculares compostos (PAMC) apresentam os seguintes parâmetros que devem ser avaliados: latência, amplitude e velocidade de condução, duração e morfologia. O cálculo da velocidade de condução motora é discretamente diferente do cálculo da velocidade de condução sensitiva, pois deve levar em conta o tempo dispendido no processo de transmissão neuromuscular (que ocorre na junção neuromuscular). A duração e a morfologia dos PAMC deve ser estável, independente do ponto do nervo que é estimulado. Esta característica indica que toda a estrutura do nervo esteja íntegra, e anormalidades de morfologia, na ausência de erros técnicos, indicam que há algum bloqueio, impedindo a condução elétrica através do nervo (pontos de desmielinização), promovendo atrasos no processo de condução nervosa saltatória normal, gerando potenciais de ação musculares compostos dispersos temporalmente, com durações prolongadas e amplitudes comprometidas.

## Alvos

As estruturas avaliadas pelos estudos de condução nervosa motora são os nervos periféricos, em seu componente eferente, formado pelas fibras grossas e mielinizadas dos motoneurônios alfa, as junções neuromusculares e os músculos esqueléticos.

## Indicações

Os estudos de condução nervosa motora são utilizados para avaliar as seguintes condições:

- síndrome de Guillain-Barré e CIDP: estas duas polirradiculoneuropatias têm seus critérios de diagnóstico baseados nos estudos de condução nervosa motora. É crucial a realização destes estudos no caso de suspeita destas condições. As anormalidades comumente observadas são potenciais de ação musculares compostos (PAMC) com aumento de latências, reduções de amplitudes e velocidades de condução, bloqueios de condução nervosa, dispersão temporal[8];

- doenças que afetam os neurônios motores inferiores: nas doenças como a esclerose lateral amiotrófica e a poliomielite paralítica, existe perda dos corpos celulares dos neurônios motores inferiores. Nestas condições, os potenciais de ação musculares compostos (PAMC) apresentam reduções de amplitudes, pois se reduzem à quantidade de fibras nervosas que atingem o alvo muscular. Nestes casos, os traçados eletromiográficos são cruciais para complementar os achados dos estudos de condução nervosa motora, sendo suporte diagnóstico, tanto para os critérios de El Escorial (1990) quanto para os critérios de Gold Coast (2020), especialmente em relação à atrofia muscular progressiva[9];

- radiculopatias: nas radiculopatias motoras, existe compressão das radículas que estão deixando a medula através de suas porções anteriores. Estas compressões reduzem a quantidade de axônios que atingem o alvo muscular, reduzindo

também as amplitudes dos PAMC. Este achado só é observado nas radiculopatias motoras graves, que promovem inclusive atrovia muscular;

- miastenia *gravis*, doença de Eaton Lambert e botulismo: nas doenças da junção neuro-muscular, podemos lançar mão de uma técnica aprimorada, chamada teste de estimulação repetitiva (T.E.R). Ela consiste em aplicar sequências de 10 a 100 estímulos sucessivos, com frequências de 3 a 10 Hz, a um mesmo nervo, captando os PAMC gerados a partir desta estimulação, em um ponto fixo, no músculo alvo;

Nos casos de doenças pós-sinápticas da junção neuromuscular (miastenia *gravis*), cujo evento crítico para a contração muscular é a ligação da acetilcolina em seus receptores pós-sinápticos, utilizamos frequências baixas de estímulo (3 Hz), a amplitude dos PAMC vai se reduzindo a cada estímulo aplicado, e chamamos este fenômeno de "decremento de amplitudes". Quando este decremento é maior que 10%, o teste é positivo.

Nos casos de doenças pré-sinápticas da junção neuromuscular (doença de Eaton-Lambert), cujo evento crítico para a contração muscular é a entrada de cálcio no terminal pré-sináptico, utilizamos frequências altas de estímulo (10 Hz), a amplitude dos PAMC vai aumentando, e chamamos este fenômeno de "incremento de amplitudes". Quando este incremento é maior que 400%, o teste é considerado positivo; e

- mononeuropatias por compressão (*entrapment syndromes*); mononeuropatias traumáticas; plexopatias braquiais e lombossacrais; polineuropatias; mononeuropatias múltiplas: em combinação aos estudos de condução nervosa sensitiva (vide sessão anterior).

## Limitações e cuidados técnicos

A adequada colocação dos eletrodos exatamente sobre os pontos motores, a adequada preparação da pele, a manutenção da temperatura da superfície acima de 31 graus Celsius, a intensidade e duração dos estímulos elétricos aplicados, a correta medida dos espaços entre os pontos de estímulo e captação são cruciais para obtenção de PAMC com uma linha de base estável, livre de artefatos, com um pico claramente detectável, e reprodutível em exames subsequentes.

A presença de atrofia muscular severa impede a captação de PAMC, que devem ser registrados no laudo como "abolidos" ou "ausentes".

As fibras motoras do tipo gama (que são dirigidas aos fusos musculares) não são acessíveis ao método eletroneuromiográfico.

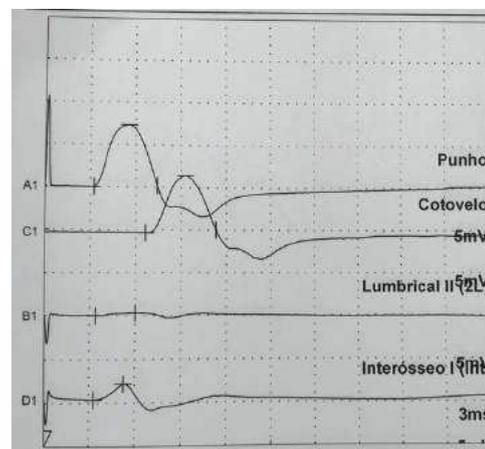



Figura 3: Exemplo de estudos de condução nervosa motora normal: nervo mediano direito, filtro 20 a 3000 Hz, 5 mV/divisão; 3 ms/divisão.

Fonte: Os autores, 2021.

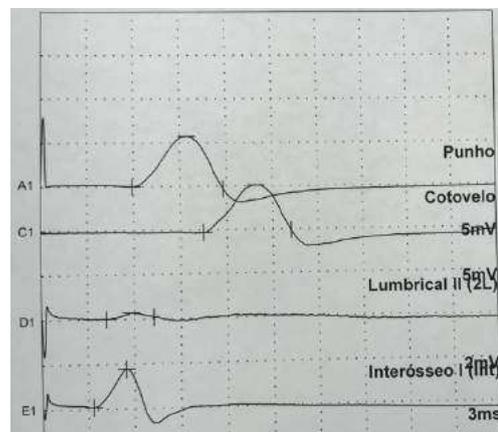



Figura 4: Exemplo de estudos de condução nervosa motora anormal (síndrome do túnel do carpo): nervo mediano esquerdo, filtro 20 a 3000 Hz, 5 mV/divisão; 3 ms/divisão. Notar que as latências são prolongadas, as amplitudes são reduzidas em relação à esquerda.

Fonte: Os autores, 2021.

## TIPOS DE ANORMALIDADE DOS ESTUDOS DE CONDUÇÃO NERVOSA

Os estudos de condução nervosa, sensitiva e motora, podem demonstrar anormalidades, que são interpretadas da seguinte maneira:

- doenças primariamente mielínicas: alteram os potenciais de ação sensitivos e motores, aumentando suas latências, reduzindo suas velocidades de condução e aumentando a duração dos potenciais (dispersão temporal); e

- doenças primariamente axonais: alteram os potenciais de ação sensitivos e motores, reduzindo suas amplitudes.

## ELETROMIOGRAFIA DE AGULHA

A eletromiografia por agulha (EMG) é a técnica de registro e análise dos sinais elétricos derivados de fibras musculares individuais de unidades motoras, em repouso e durante a contração voluntária, usando um eletrodo de registro de agulha inserido no músculo. Envolve a inserção de um eletrodo de agulha em um músculo, registrando e amplificando os sinais elétricos gerados a partir de fibras musculares em repouso ou em contração, e interpretando os sinais para determinar a função das fibras musculares e unidades motoras. Muitos fatores afetam os sinais registrados durante a EMG de agulha, incluindo os tipos de eletrodos de agulha, filtros e configurações do amplificador. Diferentes métodos semi-quantitativos e quantitativos de análise dos sinais registrados estão disponíveis, cada um com vantagens e desvantagens. Embora a EMG com agulha seja uma técnica segura, os riscos potenciais incluem dor, sangramento e pneumotórax[10].

Os tipos de eletrodo de agulha utilizados na ENMG de rotina variam quanto aos custos e quanto à área de registro.

Os eletrodos concêntricos são os mais utilizados, têm acesso a uma superfície de leitura de aproximadamente 0,03 a 0,07 $mm^2$, e custam por volta de 11 dólares por eletrodo. O polo negativo é o eixo do eletrodo, e o positivo, seu revestimento externo, de modo que ambos estão localizados na intimidade do músculo estudado.

Os eletrodos monopolares têm acesso a uma superfície de leitura de 0,28 a 0,34 $mm^2$ e custam por volta de 7 dólares por eletrodo, mas seus registros estão mais sujeitos a artefatos externos, visto que o polo positivo é um eletrodo colocado sobre a pele[10].

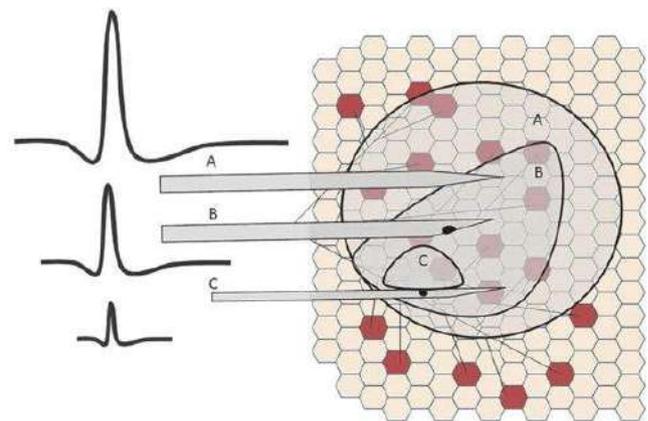



Figura 5: Esquema da área de registro dos diferentes tipos de eletrodos de agulha. A: agulha monopolar – 0,28 a 0,34 $mm^2$ ; B: concêntrica – 0,03 a 0,07$mm^2$; C: agulha de fibra única – 0,0005$mm^2$.

Fonte: Adaptado de Kimura, 2015[1].

### Método

A EMG de agulha consiste em obter amostras de sinais elétricos de diferentes fibras musculares, e requer inserção correta e movimentos ao longo do músculo, para obter um estudo completo. Dependendo da hipótese clínica, músculos de diferentes distribuições devem ser estudados. A EMG de agulha tem três momentos de avaliação: repouso, recrutamento e esforço máximo.

- fase do repouso: registro obtido a partir da colocação da agulha no músculo, com o paciente em repouso e o músculo em estado de relaxamento.

  As fibras musculares sadias, em repouso, não exibem nenhum potencial elétrico. O

registro eletromiográfico dos músculos normais em repouso é constituído por uma linha reta, chamada de "silêncio elétrico".

Doenças que promovem dano aos neurônios motores inferiores (quer seja nos corpos celulares ou em seus axônios), ou que promovem soluções de continuidade das fibras musculares (miopatias em geral), fazem com que as fibras musculares, anteriormente componentes de uma mesma unidade motora e comandadas por neurônios motores sadios, disparem de forma aleatória, e promovam um registro de repouso anormal, que contêm o que chamamos de "atividades espontâneas".

As atividades espontâ,neas mais precoces são as ondas agudas positivas e as fibrilações. Fasciculações podem ser registradas após 15 a 21 dias do início do processo de desnervação ou miopatia. Também são anormalidades que podem ser registradas com o músculo em repouso as descargas repetitivas complexas e as descargas miotônicas (que ocorrem por uma hiperexcitabilidade de membrana, característica de algumas doenças neuromusculares, como as miotonias congênitas e a doença de Pompe);

- fase do recrutamento muscular: obtido a partir de uma pequena contração muscular contra a resistência. Este momento do exame serve para o neurofisiologista avaliar a morfologia dos potenciais de unidades motoras (MUP), que devem ter durações e amplitudes adequadas. Doenças de natureza neurogênica ou miopática deformam e promovem remodelamento dos MUP, gerando anormalidades nesta fase do exame: recrutamento aumentado (miopatias) ou reduzido (doenças que promovem desnervação), com potenciais de unidades motoras polifásicos (doença aguda) ou de altas amplitudes (doença crônica): e

- fase de esforço máximo: obtido a partir de um esforço de contração plena do músculo, contra a resistência. Os músculos sadios, inervados por motoneurônios íntegros, vão recrutando cada vez mais e maiores unidades motoras, quanto maior for o esforço, de modo a produzirem um registro conhecido como "traçado interferencial", com padrão de rampa . As doenças neurogênicas vão tornando o traçado de esforço mais rarefeito, conforme são perdidos os componentes das unidades motoras, até produzirem um traçado simples, onde apenas uma unidade motora é registrada no esforço máximo, ou quando não há unidades motoras registradas naquele sítio (traçado de esforço máximo ausente).

## Alvos

O alvo da EMG de agulha são os músculos, e propriamente, as unidades motoras, ao longo dos miótomos, nos territórios pretendidos para o estudo.

## Indicações

- miopatias: o único estudo eletroneuromiográfico que pode registrar anormalidades dos músculos, na intimidade da unidade motora, é a EMG de agulha. Geralmente, nas miopatias, os traçados de repouso apresentam atividades espontâneas do tipo descargas, ondas agudas positivas e fibrilações. Os traçados de recrutamento exibem recrutamento precoce, com MUP de baixas amplitudes e curtas durações. Os traçados de esforço são geralmente interferenciais. Há miopatias agudas e crônicas, com maiores ou menores proporções de atividades espontâneas, porém, o estudo eletromiográfico está sempre indicado nestas situações;

- paralisia facial periférica: juntamente com outras técnicas especiais (como reflexo do piscamento supra-orbital. Estudo de condução nervosa motora do nervo facial), as eletromiografias de agulha são particularmente úteis no estudo das paralisias faciais periféricas. O exame pode mostrar se há desnervacão em atividade, se há sinais de reinervação nos músculos afetados, se algum ramo do nervo facial é afetado de forma desproporcional em relação aos demais e se há possibilidade do múscu-

lo responder à reinervação cirúrgica, baseando-se no registro eletromiográfico da manutenção de atividade contrátil, mesmo que pequena, nos músculos paralisados; e

- mononeuropatias, polineuropatias, doenças do neurônio motor inferior, plexopatias, mononeuropatias múltiplas e radiculopatias motoras: A ENMG de agulha está indicada em todas as condições anteriormente mencionadas para os estudos de condução nervosa, sensitiva e motora, como complemento do exame, e para determinar a presença de desnervação e de reinervação, bem como estimar se as lesões são agudas ou crônicas, axonais ou mielínicas, e qual a gravidade das mesmas.

## Limitações e cuidados técnicos

A adequada colocação dos eletrodos exatamente sobre os pontos motores de cada músculo, a movimentação das agulhas na intimidade do músculo estudado, a manutenção da temperatura corporal acima de 31 graus Celsius, a ausência de interferências externas e a adequada colaboração do paciente para o repouso e o recrutamento muscular são cruciais para a obtenção de um traçado confiável e de boa qualidade técnica. Músculos muito atróficos podem não exibir recrutamento muscular.

Pacientes sob anticoagulação devem ser submetidos a EMG de agulha se o RNI for menor que 1,5. Nestes pacientes, devemos evitar estudos de músculos profundos ou muitos movimentos na agulha durante a realização dos registros.

Deve ser evitada a colocação de eletrodos de agulha em pacientes com esvaziamento axilar pós-mastectomia, ou que apresentem comprometimento do sistema linfático, pelo risco de erisipela.

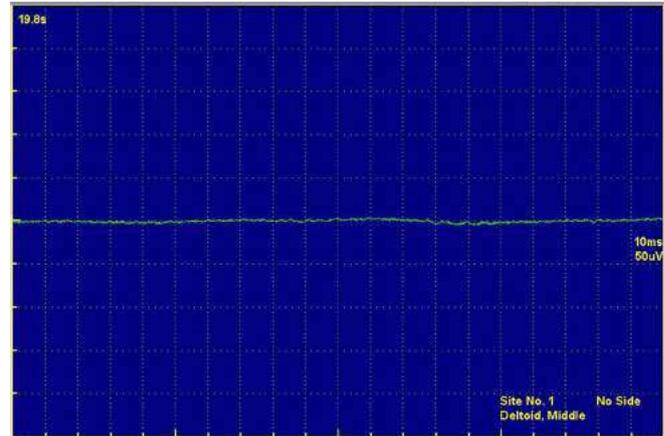



Figura 6: Eletromiografia de agulha normal, na fase de repouso. Observe o silêncio elétrico, uma linha reta e sem deflexões. Músculo deltoide direito, varredura: 200 ms, 10 ms/divisão, 50 uV/divisão. Filtro 3 Khz a 2 0Hz.

Fonte: Os autores, 2021.

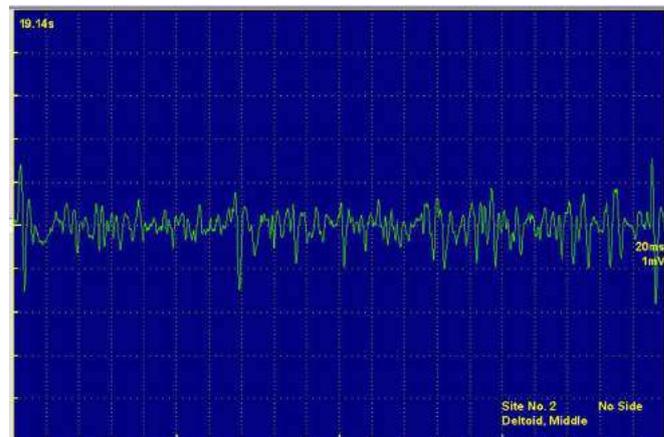



Figura 7: Eletromiografia de agulha normal, na fase de esforço máximo, do tipo interferencial. Observe o traçado que preenche toda a linha, sem falhas. Músculo deltoide direito, varredura: 200 ms, 10 ms/divisão, 50 uV/divisão. Filtro 3 Khz a 20 Hz.

Fonte: Os autores, 2021.

## OBTENDO OS MELHORES RESULTADOS DE UM EXAME ELETRONEUROMIOGRÁFICO

O exame eletroneuromiográfico depende de algumas condições, para que os melhores resultados possam ser obtidos, e assim, responder de forma adequada aos questionamentos do clínico. Listamos aqui alguns aspectos, que sendo observados, agregam qualidade aos resultados esperados:

**I. Aspectos inerentes ao Neurofisiologista Clínico e ao laboratório**

O exame deve ser executado por um

especialista: a formação em Neurofisiologia Clínica, no Brasil, é chancelada pela Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica (SBNC). Os médicos neurologistas e fisiatras, com especialidade devidamente registrada no Conselho Regional de Medicina (CRM) de seus estados, devem realizar formação complementar em eletroneuromiografia, em centros capacitados. A duração desta formação varia entre um ano (dedicação exclusiva) e dois anos, sob supervisão de pelo menos um membro titular da Academia Brasileira de Neurologia e SBNC, cumprindo um programa teórico e prático determinados. Ao final do período de formação, devem ser submetidos à prova do título de especialista, ministrada anualmente pela SBNC, na modalidade "Eletroneuromiografia". Após aprovação, o neurofisiologista clínico pode requerer o selo da especialidade, que deve constar em todos os laudos dos exames realizados. Realizar um exame com um especialista é uma forma de assegurar a qualidade técnica do examinador.

Quanto ao laboratório, condições estruturais devem ser observadas para garantir um registro eletroneuromiográfico adequado, e o mais importante é que o eletromiógrafo seja ligado a uma rede elétrica que contenha sistema de aterramento, com menos de 5 KOhms: isto melhora a qualidade da linha de base dos traçados eletromiográficos, reduzindo a interferência externa e os fatores de confusão, que podem prejudicar a interpretação do estudo.

É importante o controle do ambiente onde a ENMG será realizada: garantir que a temperatura esteja amena, que o ambiente seja o mais livre possível de interferências elétricas, que o paciente esteja confortável.

Também é crucial que o paciente seja informado de como é realizado o exame, quais os incômodos que podem advir, por meio de termo de consentimento livre e esclarecido, que deve sempre ser assinado antes da realização do exame.

**II. Aspectos inerentes ao médico solicitante do exame**

O exame eletroneuromiográfico, devido a sua característica de estudo funcional e de extensão do exame clínico, deve ser acompanhado por um pedido adequadamente preenchido. Cada laboratório possui uma rotina de execução de exame, determinada pelas sociedades de especialidade de cada país, que examina uma gama de nervos e músculos pré-determinada. Quando o clínico suspeita de comprometimento do sistema nervoso periférico, e as anormalidades detectadas estão explicadas no pedido médico, o exame se torna muito mais efetivo e mais detalhado, pois além dos estudos de rotina, o profissional pode realizar estudos adicionais, visando a melhorar a acurácia e confirmar a hipótese clínica. Realizar um pedido médico contendo a suspeita diagnóstica é de grande auxílio para o Neurofisiologista Clínico, na execução do exame, e mais ainda, para o paciente, na obtenção do melhor e mais específico resultado para sua moléstia.

**III. Aspectos inerentes ao paciente**

- Condições da pele e do subcutâneo: uma vez que os estudos de condução nervosa são obtidos a partir do registro de potenciais elétricos captados na superfície do corpo, a condição de integridade da pele é crucial. Superfícies com higienização inadequada, presença de crostas, soluções de continuidade, feridas, queimaduras, ou elementos como fixadores externos, tornam o exame mais demorado (uma vez que é necessária adequação da superfície para o estudo), e às vezes, inviabiliza a realização do exame. Uma vez observadas, estas condições inadequadas devem ser descritas pelo neurofisiologista, no laudo, e também devem ser levadas em consideração no momento da interpretação dos resultados para a conclusão.

- Presença de cremes e óleos na pele, no momento da realização do exame: estas substâncias oleosas dificultam a aderência dos eletrodos de superfície à pele, aumentando a impedância, e contribuindo para a obtenção de potenciais pobres em definição. No ato do exame, alguns elementos abrasivos podem ser aplicados

para adequado preparo da pele, mas também tornam o processo mais demorado. Orientar os pacientes quanto a estes cuidados facilita e agiliza o exame.

- Presença de edema: o edema de membros inferiores dificulta os estudos de condução nervosa, pois aumenta a distância da superfície da pele em relação aos nervos que devem ser estudados. Quando possível, realizar um preparo ou orientar medidas de redução do edema (meias elásticas, posição de membros elevados, realizar o exame pela manhã) que podem reduzir este artefato.

## CONCLUSÃO

A eletroneuromiografia é um método muito útil no estudo do sistema nervoso periférico. É uma ferramenta que complementa o exame físico e, quando adequadamente indicada e realizada, auxilia de maneira definitiva no diagnóstico e na conduta, especialmente nas doenças neuromusculares. Mesmo com o desenvolvimento e popularização dos estudos de genética médica e com o avanço das técnicas de imagem (ultrassom neuromuscular e ressonância muscular), a eletroneuromiografia se mantém como o único estudo capaz de fornecer informações funcionais do sistema nervoso periférico, em tempo real, de maneira qualitativa e quantitativa.

## REFERÊNCIAS


1. Kimura J. Eletrodiagnóstico em doenças de nervos e músculos: princípios e aspectos práticos. 5a ed. Rio de Janeiro: Di Livros; 2015. pp. 258-259.

2. Kimura J. Eletrodiagnóstico em doenças de nervos e músculos: princípios e aspectos práticos. 5a ed. Rio de Janeiro: Di Livros; 2015. pp. 31.

3. Kazamel M, Warren PP. History of electromyography and nerve conduction studies: A tribute to the founding fathers. J Clin Neurosci. 2017;43:54-60.

4. Kimura J. Eletrodiagnóstico em doenças de nervos e músculos: princípios e aspectos práticos. 5a ed. Rio de Janeiro: Di Livros; 2015. pp. 31-42.

5. Kimura J. Eletrodiagnóstico em doenças de nervos e músculos: princípios e aspectos práticos. 5a ed. Rio de Janeiro: Di Livros; 2015. pp. 41.

6. Needham E, Newcombe V, Michell A, *et al*. Mononeuritis multiplex: an unexpectedly frequent feature of severe COVID-19. J Neurol. 2021;268(8):2685-2689.

7. Amato AA, Ropper AH. Sensory Ganglionopathy. N Engl J Med. 2020;383(17):1657-1662.

8. Uncini A, Kuwabara S. The electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes: Where do we stand? Clin Neurophysiol. 2018;129(12):2586-2593.

9. Turner MR; UK MND Clinical Studies Group. Diagnosing ALS: the Gold Coast criteria and the role of EMG. Pract Neurol. 2022:2021-003256.

10. Rubin DI. Needle electromyography: Basic concepts. Handb Clin Neurol. 2019;160:243-256.

# CAPÍTULO 7

# INTERPRETAÇÃO DO EXAME DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

**Helio Rodrigues Gomes**

## INTRODUÇÃO

O sistema nervoso (SN), pelo tipo de atividades que desenvolve e pelo grau de precisão requerido na maioria de suas funções, é um dos órgãos mais protegidos do organismo. Conta principalmente com a proteção mecânica da caixa craniana, com os envoltórios meníngeos e com o líquido cefalorraquidiano (LCR), que possui ambiente metabólico e imunológico local particular graças à barreira hematoencefálica (BHE) e à barreira hematoliquórica (BHL). A análise do LCR é fundamental no diagnóstico de doenças que envolvam o SN.

O LCR é produzido nos plexos coroides, presentes nos ventrículos laterais, no terceiro ventrículo e, mais raramente, no quarto ventrículo, desloca-se constantemente desde os locais de produção no sistema ventricular até o espaço subaracnoideo e, então, para os principais pontos de reabsorção, situados no espaço subaracnoideo periencefálico, especialmente nas granulações de Pacchioni (Figura 1)[1]. Bloqueios ou dificuldade no trânsito de LCR determinam o aparecimento de hidrocefalia, global ou localizada, dependendo do ponto de obstrução.

Diariamente, são sintetizados em média 500 ml de LCR, sendo a taxa de produção e absorção em torno de 0,35 ml/minuto. Para que o equilíbrio pressórico seja mantido, a taxa de absorção aumenta nas situações onde há hipertensão liquórica e diminui quando há hipotensão. Um indivíduo adulto tem em média 150 ml de LCR circulante e esse volume não está relacionado à idade. O volume de LCR aumenta de forma mais rápida que a superfície corpórea, alcançando volume do indivíduo adulto aos três anos de idade, como mostra a Figura 2:

## INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES

O exame do LCR está indicado em todas as situações em que há suspeita de infecções do SN, envolvimento neoplásico, doenças cerebrovasculares, doenças inflamatórias do SN e síndromes neurodegenerativas. São contraindicações à punção liquórica: a hipertensão intracraniana (HIC) não comunicante, pelo alto risco de herniação das tonsilas cerebelares, e a presença de processos infecciosos ou neoplásicos no local da punção. Em algumas situações onde há HIC, a punção liquórica está indicada, seja como diagnóstica, como na hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor), seja como adjuvante no tratamento, como na HIC da meningoencefalite criptococócica. Idealmente, todos os pacientes submetidos ao exame do LCR devem realizar previamente exame neurorradiológico, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, para se afastar qualquer contraindicação ao procedimento (Figura 3). Esses exames são de indicação absoluta em pacientes imunodeprimidos e aqueles que apresentam sinais clínicos de comprometimento do parênquima cerebral, como convulsões, sinais de projeção motora, comprometimento do nível de consciência ou confusão mental, onde há a possibilidade de lesões com efeito de massa/pseudotumoral e abscessos. No caso das discrasias sanguíneas, a punção do LCR deve ser bem avaliada. Pacientes com RNI acima de 1,7 ou números de plaquetas abaixo de 30.000/mm³ que apresentam sinais de sangramento em cateteres ou mucosas, petéquias ou hematomas, não devem ser submetidos ao exame do LCR até que esses índices estejam normalizados. Em

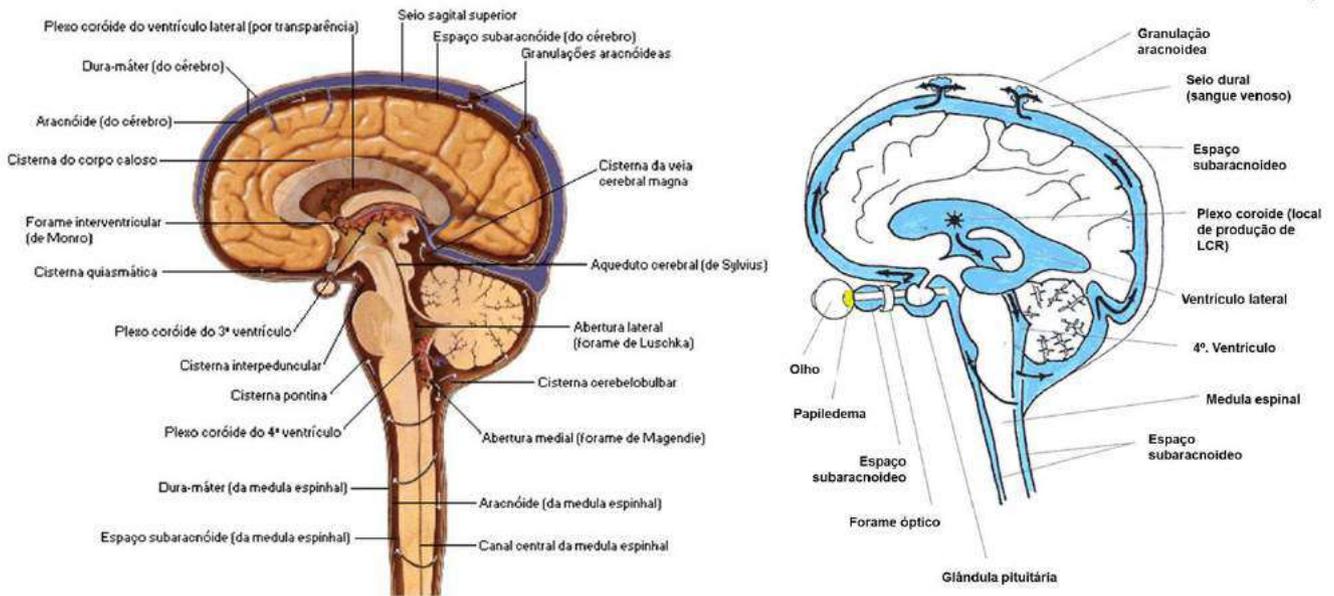



Figura 1: Esquema da anatomia da síntese, circulação e absorção do LCR.

Fonte: Modificado de Netter, 2000[1]; e Shah *et al.*, 2014[2].

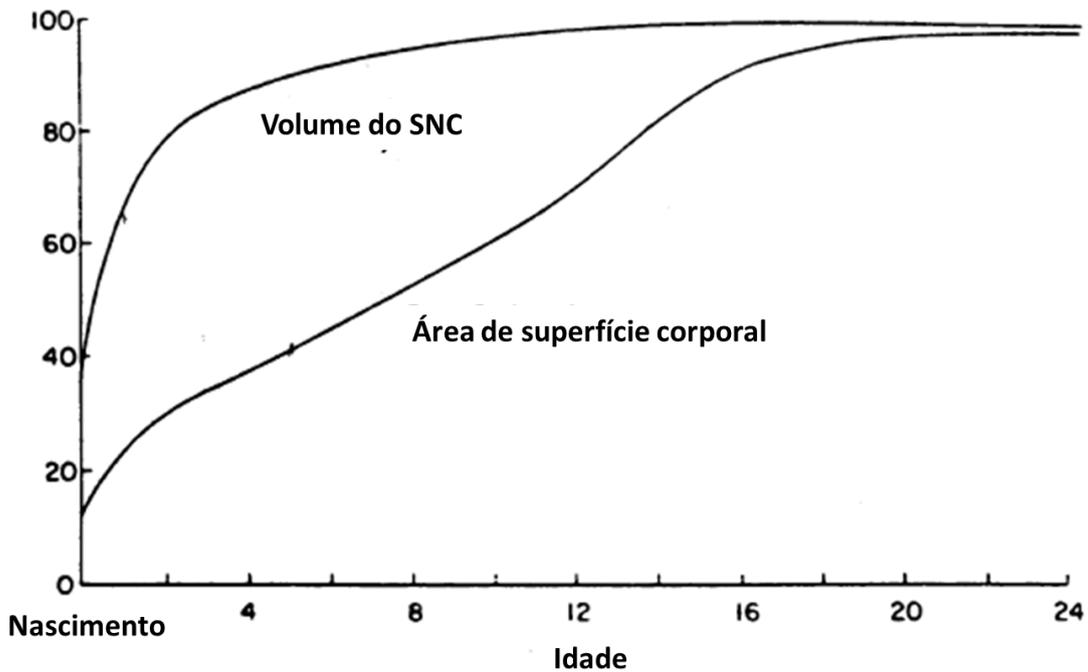



Fig 2. Relação entre a superfície corpórea e o volume do SNC em função da idade.

Fonte: Os autores, 2021.

indivíduos que estejam recebendo quimioprofilaxia anticoagulante, a mediação deve ser interrompida previamente por ao menos seis horas. A fim de evitar acidentes, os pacientes agitados devem ser sedados para serem submetidos à punção liquórica.

## BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA (BHE)

Além de uma estrutura anatômica formada por células endoteliais, astrócitos, pericitos, matriz extracelular e proteínas como a ocludina e a claudina, a BHE é um conceito, que pode ser entendido como o isolante do SN ou uma interface que limita e regula a troca de substâncias entre sangue e o sistema nervoso central. A impermeabilidade da BHE é o resultado de uma série de características únicas, que acrescenta dificuldade a moléculas tentando penetrar nesta barreira. Esta propriedade é baseada na existência de uma permeabilidade muito restrita do endotélio, além da presença de enzimas degradantes presentes em grande número no interior do endotélio. Assim, com exceção de água, gases como oxigênio e o dióxido de carbono e determinadas moléculas lipossolúveis muito pequenas podem passar de forma íntegra. As moléculas essenciais para o metabolismo do cérebro como íons, glicose, aminoácidos e componentes de ácido nucléico, passam pela BHE através de canais especializados. Desta forma, a BHE se torna altamente restritiva, mas de qualquer forma pode ser incapaz de impedir a passagem de alguns toxinas e agentes terapêuticos da corrente sanguínea para o cérebro. Além das funções de permeabilidade seletiva, a BHE possui aspectos importantes como funções neuroimunológicas, incluindo a secreção de citocinas, prostaglandinas e óxido nítrico. A passagem de elementos através da BHE ocorre, portanto, através de vários mecanismos.

O conhecimento da integridade da BHE é fundamental para a interpretação dos achados no LCR, sobretudo proteínas e imunoglobulinas, frente a infecções e doenças inflamatórias. A presença de anticorpos no LCR não necessariamente está relacionada à síntese intratecal desses anticorpos, podendo apenas expressar anticorpos que tenham atravessado a BHE pérvia.

Toda albumina que circula no LCR é sintetizada no fígado, portanto a relação ou quociente (Q) entre a albumina liquórica e a albumina sérica ($Q_{alb}$) é o principal marcador para avaliar a permeabilidade da BHE. A coleta concomitante de LCR e soro é necessária para essa avaliação e associando-se o cálculo de quocientes dos elementos a serem pesquisados, por exemplo IgG, e de albumina pode-se estabelecer uma avaliação quantitativa da integridade da barreira e se o elemento pesquisado foi sintetizado no sistema LCR, se atravessou a BHE ou ambos. O Nomograma de Reiber e Felgenhauer (Figura 4) permite uma correta interpretação da permeabilidade da BHE, pois relaciona o quociente de IgG (IgG liquórica/IgG sérica) e o $Q_{alb}$. Através desse nomograma, pode-se concluir se há ou não síntese intratecal com ou sem lesão da barreira (Figura 4)

## SISTEMATIZAÇÃO DA ANÁLISE DO LCR

A punção liquórica deve ser feita preferencialmente com o paciente deitado e nos níveis entre L3 e L4, L4 e L5 ou L5 e S1. A posição sentada é reservada para crianças que necessitam de maior contenção ou indivíduos muito obesos ou com desvios importantes da coluna lombar. Assepsia rigorosa deve ser utilizada. A punção cisternal ou suboccipital está reservada a casos muito específicos em que a coleta do LCR é necessária e a via lombar esteja indisponível.

O exame do LCR inicia-se pela verificação da pressão de abertura ou inicial, que sempre deve ser feita com o paciente em posição deitada e com o paciente calmo. Além de determinar estados de hipertensão ou hipotensão liquórica, pode-se avaliar qualitativamente a permeabilidade do canal raquimedular e do sistema venoso intracraniano através da compressão das jugulares. Quando a compressão da jugular não modifica a pressão do LCR, tem-se um bloqueio completo do canal raquidmedular. Nos bloqueios parciais, o aumento

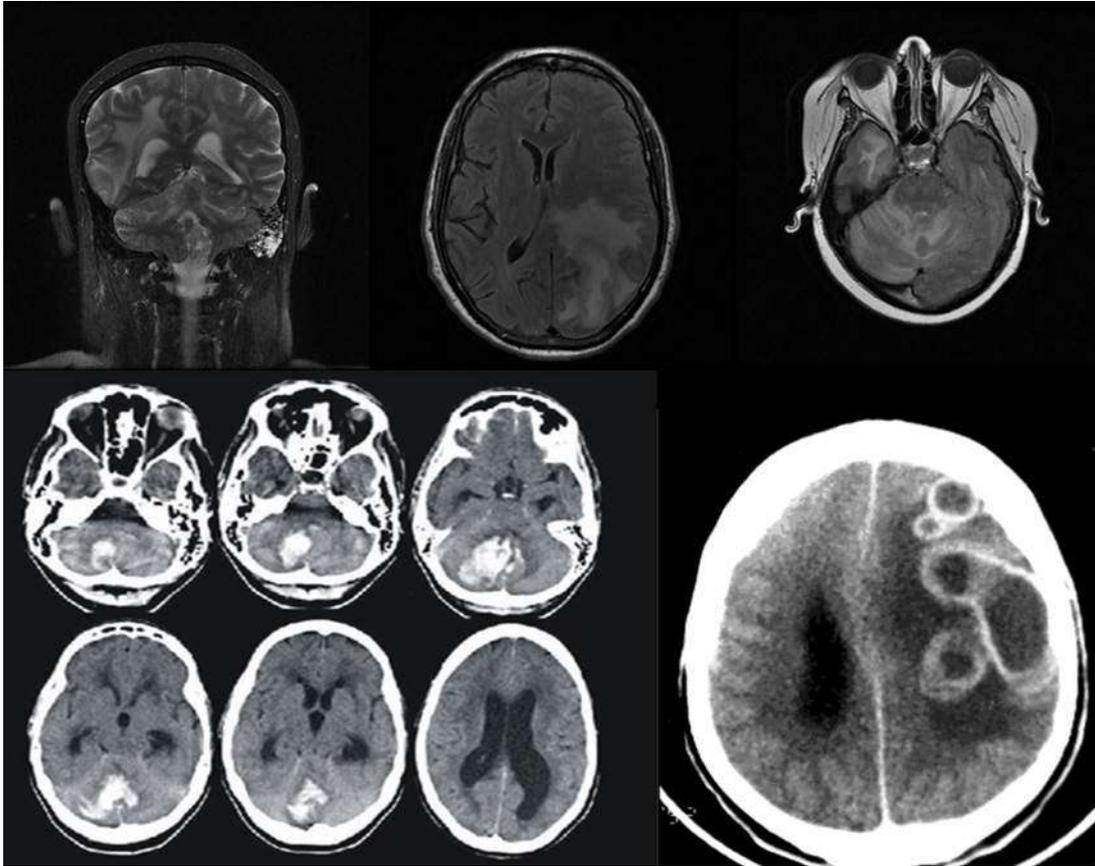



Figura 3: Contraindicações à puncão liquórica.

Fonte: Os autores, 2021.

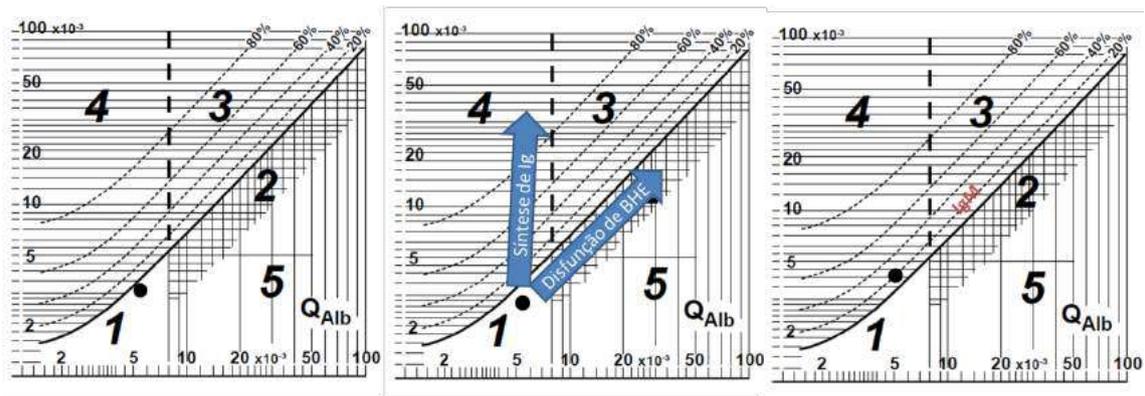



Fig. 4. Nomograma de Reiber – quociente LCR/soro para IgG, IgA e IgM. 1. Normal, sem lesão da BHE ou imunoprodução intratecal; 2. Lesão da BHE; 3. Síntese intratecal de IgG e lesão da BHE; 4. Síntese intratecal de IgG sem lesão da BHE; e 5. Ausência de significado clínico.

Fonte: Os autores, 2021.

verificado é pequeno, inicia-se após curta latência e persiste após certo período cessada a compressão jugular e/ou diminui lentamente (tempo maior que 30 segundos) nem sempre retornando ao valor da PI, mantendo-se acima dele.

Em condições normais, o LCR é límpido e incolor. O aspecto turvo decorre da presença patológica de elementos figurados (células, bactérias, fungos) e o aspecto hemorrágico da presença de hemácias. Após centrifugada, a amostra de LCR deve estar límpida. A xantocromia pode ser observada se houver presença de bilirrubina (reflexo de hiperbilirrubinemia ou hemólise no sistema LCR) ou à hiperproteinorraquia excessiva. As cores eritrocrômica e acastanhada decorrem da presença de grande quantidade de hemoglobina (hemorragia prévia).

Com relação à análise citológica, o LCR normal tem até 4 células/mm³ e o aumento de células no LCR está relacionado aos processos infecciosos, inflamatórios e neoplásicos que acometem o SN. A presença de hemácias revela hemorragia subaracnoidea ou acidente de punção. Em linhas gerais, a pleocitose à custa de linfócitos e monócitos indica processo inflamatório ou asséptico, enquanto que quantidades moderadas ou o predomínio de PMN está relacionado aos processos exudativos. A presença de eosinófilos ou basófilos indica a reação imuno alérgica, sobretudo quando há infecções parasitárias enquanto que macrófagos hemáticos, pigmentados ou mistos, indicam hemorragia subaracnoide. O encontro de células neoplásicas no LCR permite o diagnóstico de carcinomatose meníngea. Através da imunofenotipagem por citometria de fluxo pode-se identificar e avaliar antígenos celulares através da utilização de anticorpos monoclonais, permitindo o diagnóstico de doenças onco-hematológicas e o diagnóstico diferencial destas com processos inflamatórios ou reacionais. A realização da imunofenotipagem no LCR está indicada em amostras com mais de 6 células/mm³.

Dos analitos bioquímicos passíveis de serem analisados em medicina laboratorial, os teores de proteínas, glicose e lactato têm maior importância na análise geral do LCR. O aumento nos teores de proteínas no LCR está relacionado principalmente à quebra da BHE. Ocorre também quando há aumento da síntese intratecal de anticorpos e nos bloqueios à circulação liquórica no espaço subaracnoideo. Uma vez que a quantidade de proteínas no LCR é aproximadamente 100 vezes menor que a do soro, a metodologia analítica deve ser adaptada para que esses constituintes sejam detectados e analisados. A hipoglicorraquia ocorre quando há consumo celular importante, como nos processos infecciosos mediados por PMN ou nos processos neoplásicos. O aumento dos teores de glicose no LCR está relacionado à hiperglicemia. O aumento dos níveis de lactato ocorre nos processos infecciosos bacterianos, na carcinomatose meníngea e nas mitocondriopatias.

A eletroforese de proteínas está indicada sobretudo nos processos inflamatórios agudos em que se observa quebra da BHE através do aumento das frações albumina, alfa-1 e alfa-2. Nos processos inflamatórios crônicos, observa-se aumento da fração gama. Por meio dessa fração, podem-se observar perfis monoclonais e policlonais de produção de anticorpos. Para a pesquisa de bandas oligoclonais, utiliza-se a isoetrofocalização. A presença de bandas oligoclonais no LCR é fundamental no diagnóstico da esclerose múltipla e outras doenças inflamatórias do SN. É imprescindível a realização concomitante do exame no soro. O comprometimento do SN só pode ser diagnosticado se as bandas estiverem presentes exclusivamente no LCR ou, então, no LCR e no soro, desde que não haja quebra da BHE.

De acordo com a hipótese diagnóstica ou o quadro clínico que o paciente apresenta, podem ser pesquisadas as atividades de enzimas, como a adenosina deaminase, marcadores de atividades celulares e inflamatórias, marcadores de doenças degenerativas e neoplásicas. A Tabela 1 apresenta os valores de referência dos elementos mais comumente analisados no LCR.

| Exame | Metodologia | Valor de referência |
|---|---|---|
| **Caracteres físicos aspecto e cor** | Observação visual | RN: límpido e xantocrômico<br>Crianças e adultos: límpido e incolor |
| Citologia global | Microscopia óptica comum em câmara de Fuchs-Rosenthal. | Até 15 dias de vida: até 25 células/mm³<br>Adultos: até 4 células/mm³ e ausência de hemácias |
| Citologia específica | Microscopia óptica comum e coloração por Leishmann, após cito centrifugação. | Presença de linfócitos, monócitos e alguns macrófagos (hemáticos nos RN) |
| Citologia oncótica | Microscopia óptica comum e coloração por Leishman, após cito centrifugação. | Ausência de células neoplásicas |
| Proteínas totais | Colorimétrico automatizado | LCR ventricular: até 25 mg/dL<br>LCR cisternal: até 30 mg/dL<br>LCR lombar: até 40 mg/dL |
| Glicose | Colorimétrico automatizado | Até 2/3 da glicemia |
| Lactato | Colorimétrico automatizado | Até 22 mg/dL |
| **Adenosina deaminase (ADA)** | Automatizado por desanimação enzimática | Até 9 UI/L |
| Eletroforese de proteínas | Corrida em acetato de celulose | Pré-albumina: < 8%; albumina:45-64%;<br>alfa-1: 3-7%;<br>alfa-2: 5-11%;<br>beta (1 e 2): 13-25%; gama: 7-14% |
| Pesquisa de bandas oligoclonais | Isoeletrofocalização | Ausência de bandas oligoclonais |
| **Estudo da barreira hemato-encefálica (BHE)** | Determinação dos teores de albumina e imunoglobulina no soro e no LCR concomitantemente através de nefelometria com a demonstração do índice de Ig (QIgG = IgG LCR/IgG soro), do quociente de albumina (Qalb = albumina LCR/Albumina soro) e da relação entre esses quocientes | Qalb $< 7x10^3$<br><br>QIg < 0,8<br><br>Os valores obtidos são colocados em um nomograma logarítimo (de Reiber e Felgenhauer), sendo QIg no eixo da abscissa (x) e o QAlb no eixo da ordenada (y). Quatro resultados diferentes com podem ser obtidos de acordo com a localização do ponto de intersecção:<br>1- Sem imunoprodução intra-tecal e sem lesão da BHE (Normal).<br>2- Há imunoprodução intra-tecal com lesão da BHE.<br>3- Há imunoprodução intra-tecal sem lesão da BHE.<br>4- Não há imunoprodução intra-tecal mas há lesão da BHE.<br>5- Ausência de significado clínico |

Tabela 1 . Valores de referência e metodologia empregada na análise do LCR.

Fonte: Os autores, 2021

O diagnóstico das doenças infecciosas do SN deve ser feito através de exames bacteriológico, micobacteriológico e micológicos diretos com coloração específica e semeadura em meios de cultura próprios. Uma vez que a quantidade de patógenos circulantes no LCR, mesmo nas infecções, é pequena, a sensibilidade desses métodos habitualmente é baixa.

Os exames imunológicos para a identificação de antígenos e anticorpos auxiliam na identificação dos agentes microbianos. Testes de látex para a identificação de antígenos bacterianos e criptococócico têm boa sensibibilidade e alta especificidade, dependendo do agente infeccioso. A pesquisa de anticorpos por diferentes métodos deve ser sempre realizada de forma concomitante no soro e no LCR para que seja avaliada se a presença do anticorpo no LCR é devido à síntese intratecal ou apenas a passagem passiva desse anticorpo pela BHE.

O emprego de técnicas de biologia molecular, sobretudo os exames da polimerase em cadeia (PCR), garantem, dependendo do agente infeccioso, altas sensibilidade e especificidade de forma rápida e simples, permitindo a introdução de terapia específica e evitando tratamentos desnecessários. As desvantagens da PCR estão relacionadas à impossibilidade de se traçar o perfil de sensibilidade/ resistência às drogas antimicrobianas e aos falsos negativos e positivos em virtude das condições inadequadas às que as amostras são submetidas no período pré-analítico. A Tabela 2 apresenta as características de sensibilidade e especificidade dos exames de PCR para os agentes infecciosos mais frequentes.

| Agente | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|---|---|---|
| Herpes vírus I e II | 98 | 100 |
| Pneumococo | 87-93 | 95-98 |
| Meningococo | 92-100 | 95-98 |
| Enterovirus | 90 | 75-90 |
| Adenovirus | 80 | 90 |
| Arbovirus | 95 | 90 |
| *Micobacterium tuberculosis* | 56 | 98 |
| CMV | 95 | 85 |
| JCV | 76 | 98 |
| EBV | 62 | 95 |
| Toxoplasma | <55 | 80 |

Tabela 2: Sensibilidade e especificidade da reação da polimerase em cadeia para os agentes infecciosos mais frequentes pesquisados no LCR.

Fonte: Os autores, 2021.

As análises proteômicas e genômicas aplicadas ao LCR vêm possibilitando um grande avanço no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos das doenças que acometem o SN e aumentam a sensibilidade e a especificidade na identificação de agentes infecciosos e no diagnóstico das doenças degenerativas, neoplásicas e inflamatórias.

## *TAP* TESTE

O teste tem como função principal auxiliar na confirmação diagnóstica e prognóstica da hidrocefalia de pressão normal (HPN). Consiste na realização de punção lombar, com a retirada de aproximadamente 40 ou 50 ml de líquor. Antes e depois da coleta, são feitas avaliações da marcha de andar e cognitivas (memória e atenção). Quando há melhora nesses domínios cognitivos e motor, há maior probabilidade de o paciente se beneficiar com a colocação de um sistema de derivação ventrículo-peritoneal.

## COMPLICAÇÕES

A cefaleia pós-punção é a complicação mais comumente observada. Ela ocorre em torno de 10% dos procedimentos, é mais frequente em mulheres, na terceira e quarta décadas de vida, em indivíduos magros ou que tenham antecedente de cefaleia. A causa da cefaleia pode estar relacionada à manutenção do pertuito na aracnoide após a retirada da agulha e, à medida que o paciente se senta ou assume a posição ortostática, há drenagem do LCR para o espaço peridural. A cefaleia pós-punção pode ser evitada com o uso de agulhas de pequeno calibre ou atraumáticas e com repouso após o procedimento. O tratamento consiste em repouso deitado e o uso de analgésicos à base de cafeína. Em casos extremos, pode-se optar pelo *blood patch*, ou seja, a injeção peridural de 40 ml de sangue do próprio paciente. Lesões radiculares, vertebrais, infecções e hemorragias são raras e estão relacionadas à não observação das técnicas adequadas. No caso da punção cisternal, as complicações podem ser mais graves, como a lesão do tronco cerebral ou da artéria cerebelar posterior, configurando uma emergência neurocirúrgica.

## REFERÊNCIAS


1. Netter, Frank H. Atlas de Anatomia Humana. 2ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

2. Shah L, Iyer AK, Talekar M, Amiji MM. Targeted Drug Delivery: Concepts and Design. In: Devarajan PV, Jain S. Image-Guided Delivery of Therapeutics to the Brain. Springer. DOI:10.1007/978-3-319- 11355-5_4.

3. Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, *et al*. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. Eur J Neurol. 2006;13(9):913-922.

4. Guldbrandsen A, Vethe H, Farag Y, *et al*. In-depth characterization of the cerebrospinal fluid (CSF) proteome displayed through the CSF proteome resource (CSF-PR). Mol Cell Proteomics. 2014;13(11):3152-3163.

5. Jeppsson A, Zetterberg H, Blennow K, Wikkelsø C. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: pathophysiology and diagnosis by CSF biomarkers. Neurology. 2013;80(15):1385-1392.

6. Reiber H. Proteins in cerebrospinal fluid and blood: barriers, CSF flow rate and source-related dynamics. Restor Neurol Neurosci. 2003;21(3-4):79-96.

7. Thanabalasundaram G, Pieper C, Lischper M, Galla HJ. Regulation of the blood-brain barrier integrity by pericytes via matrix metalloproteinases mediated activation of vascular endothelial growth factor in Capítulo 7 141. vitro. Brain Res. 2010;1347:1-10.

# CAPÍTULO 8

## DOPPLER TRANSCRANIANO

**Rafaela Almeida Alquéres**

**Victor Marinho Silva**

**Pamela Torquato de Aquino**

**Marcelo de Lima Oliveira**

**Edson Bor Seng Shu**

### INTRODUÇÃO

Neste capítulo será descrita a utilidade do exame de Doppler transcraniano (DTC) na prática clínica da Neurologia e Neurocirurgia, além de descrever dois outros exames com importância clínica relevante à beira leito, a ultrassonografia com *Dupplex* colorida transcraniana (UDCT) e o ultrassom de nervo óptico.

O DTC foi introduzido por Aaslid, em 1982. É realizado à beira leito e tem como objetivo a avaliação da hemodinâmica de fluxo sanguíneo cerebral em tempo real. Trata-se de um exame não invasivo que, portanto, pode ser repetido quando necessário e desta forma, permite avaliação das alterações hemodinâmicas ao longo do tempo[1,2].

O DTC auxilia no manejo e terapêutica das principais doenças neurológicas e neurocirúrgicas em pacientes em terapia intensiva que serão descritas ao longo desse capítulo[1,2].

### ASPECTOS BÁSICOS

O DTC possui transdutor constituído por um cristal capaz de emitir e receber ondas de ultrassom de frequência conhecida. Essas ondas propagam-se com velocidade "*c*" na direção do alvo em movimento. A hemoglobina em movimento atua como um refletor (recebe a onda transmitida do transdutor e depois reflete de volta). A diferença entre a frequência refletida pelas hemácias e a frequência emitida pelo transdutor resulta no *Doppler shift (fd)* [1,3]:

$$fd = \text{frequência refletida} - \text{frequência emitida } (f_0)$$

A partir dele, é possível realizar o cálculo da velocidade de fluxo sanguíneo pela fórmula[1,3]:

$$V = \frac{c \times fd}{2 \times f_0 \times \cos\theta}$$

Onde, V = velocidade de fluxo, c = velocidade do som, *fd* = doppler shift, $f_0$ = frequência emitida, cos θ = cosseno do ângulo de insonação.

Portanto, pode-se concluir que a melhor insonação é aquela que apresenta ângulos próximos a zero (cosseno = 1). Ou seja, quanto menor for o ângulo de insonação, mais fidedigna será a velocidade[1,3].

O DTC obtém velocidades de fluxo sanguíneo das artérias encefálicas de grande calibre permitindo a avaliação indireta do fluxo sanguíneo encefálico desde que não haja variação no calibre das artérias[1,3].

O transdutor deve ser posicionado em determinadas janelas que permitam a penetração da onda ultrassonográfica para a correta avaliação das artérias (Tabela 1). Avalia-se, desta forma, os principais dados

do espectro das velocidades de fluxo sanguíneo[1,3] (Figura 1):

a. Velocidade média de fluxo sanguíneo encefálico (Vm):

$$Vm = \frac{V\ de\ pico\ sistólico + 2 \times V\ diastólica\ final}{3}$$

b. Índice de pulsatilidade (IP) e índice de resistência (IR). Eles estimam a resistência da microcirculação encefálica que pode estar elevada em condições como a hipertensão intracraniana e a doença microangiopática do encéfalo[1,3]:

$$IP = \frac{velocidade\ de\ pico\ sistólico - velocidade\ diastólica\ final}{Vm}$$

$$IR = \frac{velocidade\ de\ pico\ sistólico - velocidade\ diastólica\ final}{velocidade\ de\ pico\ sistólico}$$

Os valores de normalidade desses índices são[1,3]: IP < 1.2 e IR < 0.75.

Cerca de 20% das pessoas não possuem janela acústica adequada, impossibilitando a realização do exame.

## APLICAÇÕES CLÍNICAS

### Acidente vascular cerebral isquêmico (AVEi)

Os principais achados do DTC que podem auxiliar no manejo do paciente com doença vascular encefálica são os seguintes[1,3]:

1. detecção de estenoses e oclusões arteriais intracranianas;

2. detecção de alterações da hemodinâmica encefálica associadas às estenoses criticas das artérias carótidas intra e extracraniana;

3. avaliação da ativação e da efetividade de circulação encefálica colateral primária (Polígono de Willis) e/ou secundária (artérias leptomeníngeas);

4. avaliação da reatividade microcirculatória encefálica (teste do gás carbônico, acetazolamida e da apneia);

5. avaliação de atividade embólica espontânea, além de detecção de *shunt* direita-esquerda intra ou extracardíaco através do teste de microbolhas;

6. monitorar a reperfusão de artérias intracranianas após trombólise e/ou trombectomia;

7. fornecer dados que possam auxiliar na avaliação do prognóstico neurológico dos indivíduos com doenças cerebrovasculares.

O DTC tem extrema importância na fase aguda do AVEi. Além de diagnosticar oclusões, permite avaliação pormenorizada da circulação colateral e auxilia no manejo clínico dos níveis pressóricos que devem ser mais elevados com o objetivo de manter a área de penumbra viável. O exame avalia também a reabertura do vaso em pacientes submetidos ou não às terapias trombolíticas. Utiliza-se da escala de TIBI (*thrombolysis in brain ischemia*) para avaliação da dinâmica de recanalização pós trombólise (0-1 sugere oclusão arterial da artéria cerebral média; 2-3 recanalização parcial; e 4-5 recanalização total). Durante a terapia trombolítica, a presença de embolização espontânea também sugere recanalização da artéria (Figura 2). Já a presença de embolização espontânea em territórios arteriais diferentes pode sugerir a presença de fonte emboligênica cardíaca (tais como fibrilação atrial, trombos, endocardite). Durante o exame, também, se pode realizar o teste de microbolhas que tem como objetivo avaliar a presença de *shunt* direito esquerdo intra ou extracardíaco, o que permite a ocorrência de embolia paradoxal[1,2,3].

O DTC também possibilita avaliação da presença de hipertensão intracraniana nos casos de AVEis malignos de artéria cerebral média.

| Janela | Artérias avaliadas |
|---|---|
| submandibular | Artérias carótidas interna e externa |
| Transorbital | Artéria oftálmica, sifão carotídeo |
| Transtemporal | Artéria carótida interna terminal, segmentos M1 e M2 da artéria cerebral média, segmento A1 da artéria cerebral anterior, segmentos P1 e P2 da artéria cerebral posterior |
| Suboccipital | Segmento V3 e V4 da artéria vertebral, artéria cerebelar póstero inferior (PAICA), artéria basilar |

Tabela 1: Janelas insonadas no DTC e respectivas artérias analisáveis.

Fonte: Os autores, 2021.

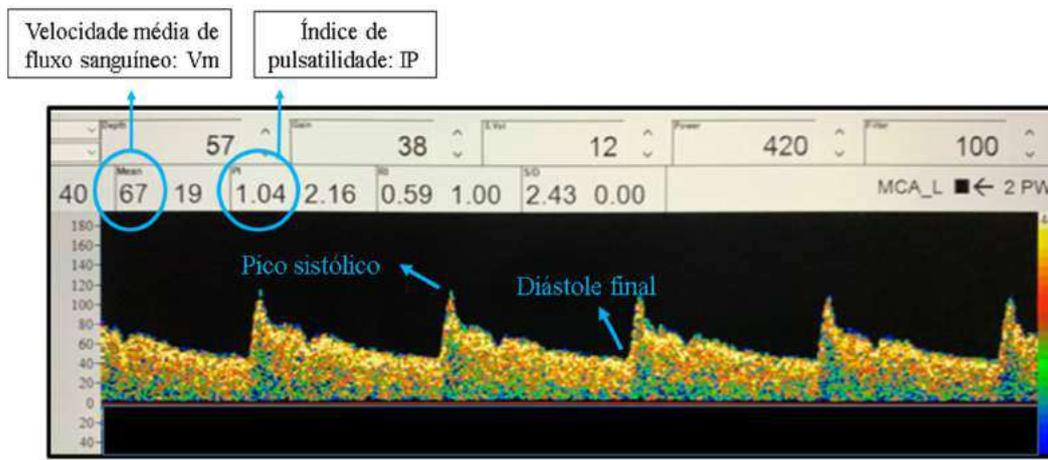



Figura 1: Principais dados avaliados no doppler transcraniano.

Fonte: Os autores, 2021.

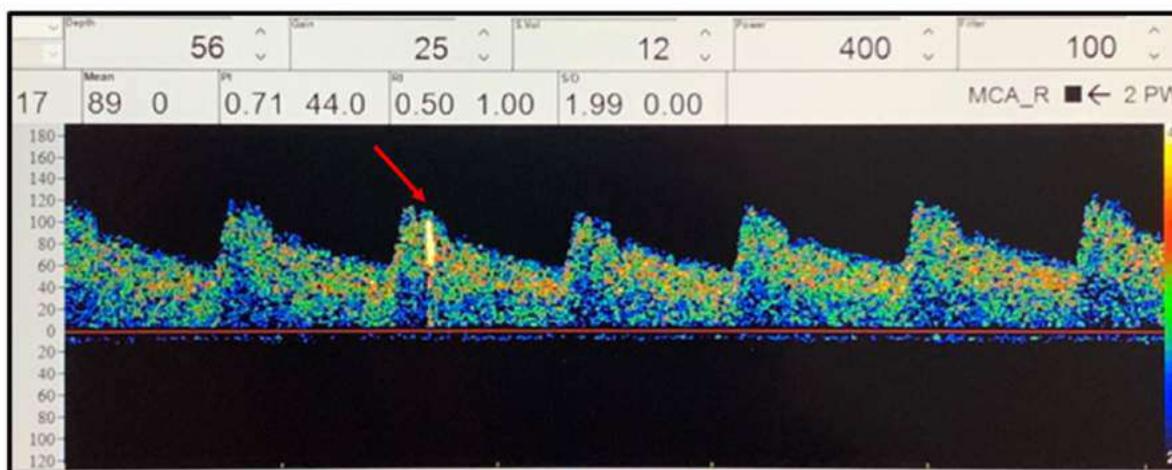



Figura 2: Êmbolo espontâneo detectado pelo DTC.

Fonte: Os autores, 2021.

## Traumatismo cranioencefálico (TCE)

o TCE é uma das principais causas de morbimortalidade na população jovem. O objetivo principal do manejo desses pacientes na unidade de terapia intensiva é evitar dano neurológico secundário. O DTC permite a avaliação da hemodinâmica cerebral desses pacientes à beira leito e, portanto, auxilia no diagnóstico e terapêutica através dos achados das fases hemodinâmicas associadas ao TCE[4,5]:

- Fase de oliguemia (ocorre nas primeiras 24h): caracterizada pela redução do fluxo sanguíneo cerebral;

- Fase de hiperemia (após as primeiras 24h): caracterizada pelo aumento do fluxo sanguíneo nas artérias encefálicas: e

- Fase de vasoespasmo: ocorre nova redução do fluxo sanguíneo associada a ocorrência de vasoespasmo em grandes ou pequenas artérias.

Essas três fases também estão presentes na hemorragia subaracnoidea (HSA) e serão pormenorizadas no próximo tópico.

É importante ressaltar que o vasoespasmo no TCE em comparação com a HSA tem início mais precoce e é mais fugaz. Pode estar associado ao estiramento do vaso que provoca contração dos miócitos na parede arterial. Já na HSA, geralmente está associado à reação inflamatória na parede do vaso e, desta forma, também considerado com vasculite associado à HSA. Importante ressaltar que pode haver vasoespasmo inflamatório semelhante à HSA no TCE principalmente associado a contusões encefálicas.

## Hemorragia subaracnoidea (HSA)

O DTC seriado é fundamental no manejo dos pacientes com HSA. Através da avaliação da hemodinâmica cerebral à beira leito é possível avaliar as diferentes fases da doença e assim auxiliar no manejo do tratamento desses pacientes[1,6].

A HSA pode ser dividida em três fases:

- fase oliguêmica: geralmente tem duração de 24h, ocorre redução aguda do fluxo sanguíneo encefálico associado à hipertensão intracraniana e redução da pressão de perfusão encefálica. A presença de intensa vasoconstrição microvascular encefálica é a base principal da fisiopatologia dessa fase. A intensidade da fase de oliguemia é a que mais está associada a lesões encefálicas e mau prognóstico dos pacientes na HSA. Os achados do DTC podem ser velocidades baixas associadas à elevação da resistência cerebrovascular caracterizada pelo aumento dos índices de pulsatilidade e de resistência. Nesse momento, fatores que acentuem essa condição devem ser evitados, tais como hipocapnia e hipotensão; as correções da volemia e do débito cardíaco podem promover a restauração circulatória encefálica. O prolongamento da duração da fase oliguemia pode estar associada a prognóstico desfavorável[6];

- fase hiperêmica: a fase anterior leva a produção de ácido lático devido à redução de oxigênio no tecido cerebral e consequente produção de energia pela via anaeróbia. O ácido lático causa vasodilatação da microvasculatura encefálica levando a um aumento do fluxo sanguíneo cerebral. Assim, o DTC mostrará aumento das velocidades de fluxo sanguíneo encefálico desde a carótida interna cervical até as artérias intracranianas. Devem-se evitar fatores que acentuem a hiperemia: hipercapnia, hipertensão e estados hipermetabólicos (como febre e crise convulsiva)[6]. Esta fase pode ocorrer 24h após a fase de oliguemia, o que demonstra importância dos exames sequenciais, pois o tratamento do paciente nesta fase é totalmente oposto ao da fase de oliguemia: e

- fase do vasoespasmo: a fase do vasoespasmo inicia-se após 48h, sobretudo do terceiro dia até a segunda semana. Cerca de 70% dos pacientes apresentarão vasoespasmo angiográfico, porém apenas

30% desses serão sintomáticos. É uma complicação grave que se pode causar isquemia ou lesão encefálica[6-8].

Os principais critérios diagnósticos do vasoespasmo no DTC são o aumento focal de velocidade e o cálculo dos índices de Lindegaard (IL) e Soustiel (IS). O exame tem alta especificidade e alto valor preditivo positivo para o diagnóstico de vasoespasmo na artéria cerebral média. Considera-se vasoespasmo quando Vm ≥ 120cm/s e vasoespasmo grave se > 200cm/s[9-12].

Aumentos abruptos de Vm em 24h também merecem atenção. Aumentos em mais de 50cm/s entre um dia e outro sugerem pior prognóstico[1].

O estreitamento focal da artéria causa elevação da velocidade de fluxo nesse segmento e retardo nos segmentos que antecedem essa estenose. Assim, além do aumento de Vm, a relação entre a velocidade da artéria cerebral média acometida com a artéria carótida interna cervical (IL) precisa ser avaliada para correta interpretação dos achados do DTC. O IL deve ser > 3 para que se configure vasoespasmo, entre 3 e 6 vasoespasmo moderado e > que 6 vasoespasmo grave. Valores elevados de Vm associados à IL < 3 podem configurar hiperemia[1,13].

Para a artéria basilar, calcula-se o IS (relação entre a Vm na artéria basilar e a Vm da artéria vertebral extracraniana). Valores de IS > 2 associam-se à presença de vasoespasmo (se IS > 3, vasoespasmo grave)[12].

As principais características do vasoespasmo associadas a sintomas clínicos são[14]:

- início precoce do vasoespasmo;
- Vm > 200cm/s (sugestiva de vasoespasmo grave);
- vasoespasmo em *tandem*, isto é, sequência que se estende de uma artéria para outra; e
- ocorrência de vasoespasmo em múltiplos segmentos arteriais encefálicos;

## Hipertensão intracraniana (HIC) e morte encefálica (ME)

O aumento progressivo da pressão intracraniana (PIC) leva ao aumento da resistência cerebrovascular, pois há restrição do fluxo sanguíneo encefálico devido a redução do espaço intracraniano. Assim, ocorrerá queda progressiva da velocidade diastólica com concomitante aumento do índice de pulsatilidade e do índice de resistência (Figura 3). O DOPPLER transcraniano pode, portanto, ser uma ferramenta útil para avaliação da PIC em pacientes sem monitonirazação invasiva[1,3].

É preciso ressaltar que tanto o IP quanto o IR dependem da relação entre as velocidades sistólica, diastólica e média. Ou seja, esses índices podem se elevar também em outras condições que não a hipertensão intracraniana[1,3]. Além disso, pacientes com hipertensão intracraniana leve não apresentam aumento da resistência cerebrovascular (não haverá alteração desses índices).

Portanto, é preciso correlacionar os achados do DTC com as demais condições clínicas do paciente e reforçar a importância de exames seriados.

Com o aumento progressivo da PIC, a velocidade diastólica atingirá o valor zero. Nessa situação, ocorre restrição importante ao fluxo sanguíneo e durante a diálise não haverá perfusão encefálica[1,3].

Quando a PIC superar o valor da pressão arterial média, todo o fluxo que tentará perfundir o encéfalo na diástole irá refluir na diástole (fluxo alternante). Aumentos progressivos da PIC levarão a formação de espículas sistólicas até a ocorrência de ausência de sinais detectáveis durante o exame (Figura 4). Essas situações descrevem a ausência de perfusão encefálica e quando presente em todas as artérias intracranianas sugere-se a presença de morte encefálica (ME) [1,3]. É importante ressaltar que o diagnóstico de ME é eminentemente clínico, sendo o DTC um dos exames complementares possíveis a serem realizados dentro do protocolo brasileiro.

Figura 3: AVE hemorrágico intraparenquimatoso lobar à esquerda com sinais de hipertensão intracraniana compartimentalizada deste lado (aumento do índice de pulsatilidade à esquerda).

Fonte: Os autores, 2021.

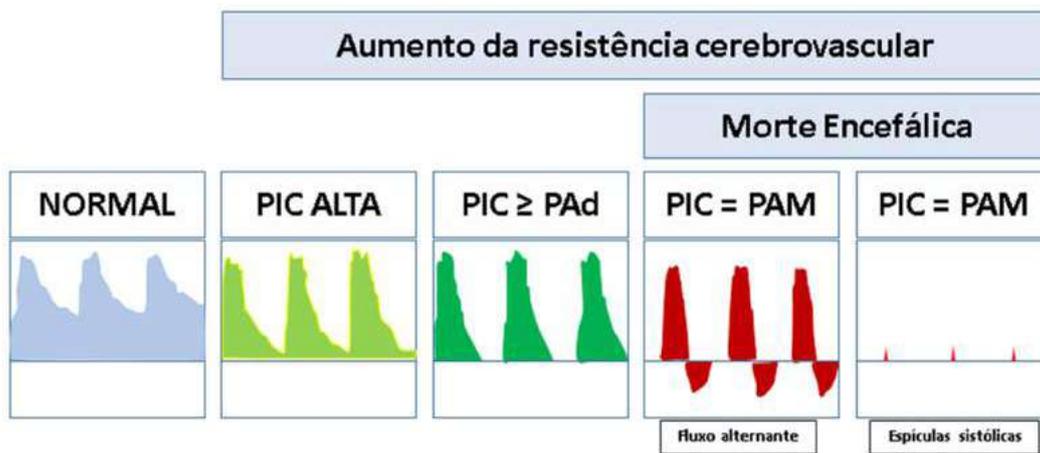



Figura 4: Padrões de onda com aumento progressivo da PIC.

Fonte: Os autores, 2021.

## Autorregulação encefálica

A autorregulação encefálica pode estar comprometida em todas as patologias supracitadas. Ela é definida pela capacidade de manutenção do fluxo sanguíneo encefálico (entre 50 e 60 ml/100g/min) dentro de uma determinada faixa pressórica (entre 60 e 160mmHg). Através do DTC, a autorregulação pode ser avaliada por manobras estáticas e dinâmicas[1,15-17].

Exames seriados podem auxiliar no manejo desses pacientes que apresentam vulnerabilidade de fluxo sanguíneo encefálico às variações de pressão arterial.

Figura 5: Estruturas avaliadas no plano mesencefálico da IDTC.

Fonte: Os autores, 2021.

## ULTRASSONOGRAFIA COM *DUPPLEX* COLORIDA TRANSCRANIANA (UDCT)

Apesar de subutilizada nos cuidados neurocríticos, desde 1990 a UDCT foi introduzida na prática médica. Este método, além de permitir uma avaliação fluxométrica através do DOPPLER (como no DTC), também possibilita o estudo de estruturas anatômicas através de imagens do parênquima cerebral[1,3].

O exame é realizado utilizando-se o mesmo equipamento e transdutor do ultrassom geral, como no ecocardiograma transtorácico. Seu transdutor é do tipo setorial de baixa frequência (2-3,5 Mhz) e, através deste, obtém-se a visualização das estruturas encefálicas (Figura 5) por meio das mesmas janelas acústicas do DTC[1,3].

A UDTC é útil na avaliação de hematomas intracranianos, permite o cálculo do tamanho do hematoma e auxilia na detecção de sua expansão. Por meio desse exame também é possível avaliar a presença de desvio de linha média e a presença de dilatação ventricular[1,3].

Para o cálculo do volume do hematoma realizam-se aferições nos planos axial, coronal e sagital e aplica-se a fórmula: (A × B × C)/2 ou (longitudinal x sagital x coronal)/2.

## ULTRASSOM DE NERVO ÓPTICO

Trata-se de outro método não invasivo para detecção de hipertensão intracraniana em pacientes sem monitorização invasiva.

A espessura da bainha do nervo óptico é avaliada posicionando-se o transdutor linear (7,5 a 13 MHz) sobre o olho fechado, na região da pálpebra superior. Essa estrutura aparece com uma área hipodensa na região posterior do globo ocular. Deve ser medida 3 mm após a saída do nervo óptico do globo ocular (Figura 6). São realizadas três aferições em cada olho e utiliza-se a média dessas medidas com resultado final[18].

Ainda não há consenso em relação ao real valor dessa medida para pacientes com hipertensão intracraniana. Porém, com as evidências atuais disponíveis, o diâmetro entre 4,5 a 5,5 pode ser indicativo de hipertensão intracraniana[18].

## REFERÊNCIAS

1. Alexandrov AV. Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment. 2.ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2011.

2. Robba C, Cardim D, Sekhon M, Budohoski K, Czosnyka M. Transcranial Doppler: a stethoscope for the brain-neurocritical care use. J Neurosci Res. 2018;96(4):720-730.

3. Blanco P, Abdo-Cuza A. Transcranial Doppler ultrasound

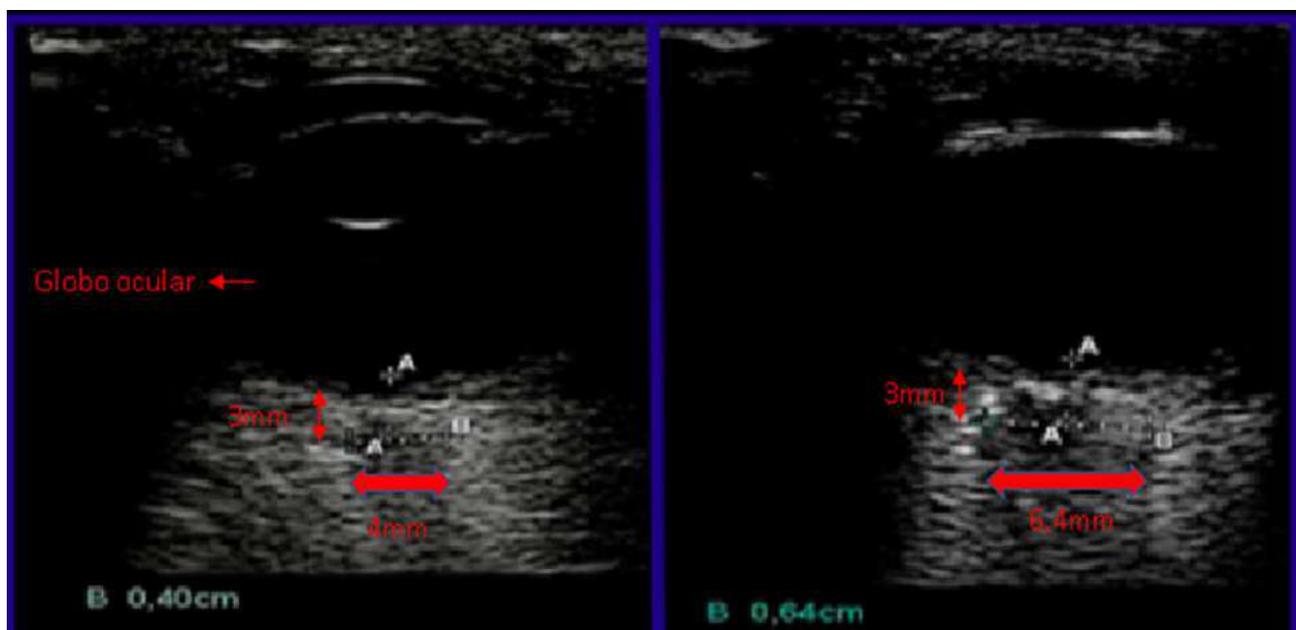



Figura 6: Foto de modelo experimental. Espessura normal da bainha do nervo óptico na figura à esquerda, 4 mm. Espessura aumentada à direita, 6,4 mm.

Fonte: Os autores, 2021.

in neurocritical care. J Ultrasound. 2018;21(1):1-16.

4. Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ, *et al*. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. J Neurosurg. 1997l;87(1):9-19.

5. Bor-Seng-Shu E, Teixeira MJ. Brain vasospasm after head injury. J Neurosurg. 2007;106(4):728-730.

6. de Lima Oliveira M, de Azevedo DS, de Azevedo MK, *et al*. Encephalic hemodynamic phases in subarachnoid hemorrhage: how to improve the protective effect in patient prognoses. Neural Regen Res. 2015;10(5):748-752.

7. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, *et al*. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association. Stroke. 2012;43(6):1711-1737.

8. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Marotta TR, Schweizer TA, Abrahamson S, Macdonald RL. The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. Crit Care. 2016;20:21.

9. Aaslid R, Huber P, Nornes H. A transcranial Doppler method in the evaluation of cerebrovascular spasm. Neuroradiology. 1986;28(1):11-6.

10. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramèr MR. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. Stroke. 2001;32(10):2292-2298.

11. Sloan MA, Haley EC Jr, Kassell NF, *et al*. Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. Neurology. 1989;39(11):1514-1518.

12. Soustiel JF, Shik V, Shreiber R, Tavor Y, Goldsher D. Basilar vasospasm diagnosis: investigation of a modified "Lindegaard Index" based on imaging studies and blood velocity measurements of the basilar artery. Stroke. 2002;33(1):72-77.

13. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound. Acta Neurochir Suppl. 1988;42:81-84.

14. Bor-Seng-Shu E, de-Lima-Oliveira M, Teixeira MJ, Panerai RB. Predicting symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2011;69(2):E501-2

15. Panerai RB. Cerebral autoregulation: from models to clinical applications. Cardiovasc Eng. 2008;8(1):42-59.

16. Rangel-Castilla L, Gasco J, Nauta HJ, Okonkwo DO, Robertson CS. Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury. Neurosurg Focus. 2008;25(4):E7.

17. Aries MJ, Elting JW, De Keyser J, Kremer BP, Vroomen PC. Cerebral autoregulation in stroke: a review of transcranial Doppler studies. Stroke. 2010;41(11):2697-2704.

18. Nag DS, Sahu S, Swain A, Kant S. Intracranial pressure monitoring: Gold standard and recent innovations. World J Clin Cases. 2019;7(13):1535-1553.

# CAPÍTULO 9

# *ECODOPPLER* VASCULAR DE VASOS CERVICAIS

**Cindy Caetano da Silva**

**Daniel Wallbach Peruffo**

**Samir Ale Bark**

**Viviane Aline Buffon**

**Robertson Alfredo Bodanese Pacheco**

**Sérgio Souza Alves Junior**

## INTRODUÇÃO

A doença arterial carotídea aterosclerótica é uma das principais causas de acidente vascular encefálico (AVE) e ataque isquêmico transitório (AIT), correspondendo a 15%. A incidência anual de estenose da artéria carótida (AC) extracraniana como causa de AVE é de aproximadamente 13/100.000 pessoas nos EUA[1]. As alterações ateroscleróticas frequentemente se desenvolvem no local da bifurcação da AC, onde o estresse de cisalhamento é maior às células endoteliais. A extensão desse dano depende de vários fatores de risco, como hipertensão, dislipidemia, tabagismo e diabetes *mellitus*. Para avaliar o risco de eventos cardiovasculares, é importante identificar placas vulneráveis por meio de técnicas de imagem [2].

## FISIOPATOLOGIA

A disfunção das células endoteliais devido aos fatores estressantes, estimula o acúmulo de células inflamatórias, migração e proliferação de células musculares lisas e liberação de citocinas, que levam à formação das placas carotídeas que progridem para a estenose. As placas carotídeas consistem em um núcleo lipídico com células inflamatórias infiltrantes recobertas por uma capa fibrosa. A isquemia cerebral ocorre como consequência da ruptura e formação de trombo na superfície da placa carotídea por mecanismos trombóticos e hemodinâmicos. Placas vulneráveis ou instáveis são aquelas que apresentam como características a inflamação ativa, com grande acúmulo de macrófagos, capa fina com grande núcleo lipídico, desnudação endotelial com agregação plaquetária superficial, fissuras e estenose grave que têm tendência à ruptura [2].

## CLÍNICA

A estenose carotídea é classificada e quantificada de acordo com o grau de obstrução. Assim, podemos classificar em vários graus, de acordo com o NASCET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*)[3].

- estenose carotídea superior a 70% ® risco de 24% de AVE após 18 meses: e
- estenose carotídea de 50 a 69% ® risco de 22% de AVE em 5 anos.

### Sintomático

As estenoses carotídeas podem ainda ser classificadas quanto aos sintomas em sintomáticas e assintomáticas.

Os sintomas típicos da estenose da AC extracraniana são isquemia da retina, podendo ser identificada por amaurose fugaz, paresia ou disestesia unilateral e distúrbios da fala (afasia) nos últimos seis meses. Enquanto os sintomas atípicos são tonturas, vertigens e distúrbios de memória. Nos casos em que

não se tem alteração clínica, mas existe imagem cerebral de isquemia, a estenose carotídea será classificada como sintomática [4].

O principal exame para graduar a estenose é a ultrassonografia *Dupplex* colorida, associada a extensão da estenose distal utilizando o método *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET). Na existência de dúvidas quanto à graduação, pode ser realizada a angiografia por ressonância magnética com contraste ou a angiotomografia computadorizada [3]. Todos os pacientes sintomáticos devem ser submetidos a exames de imagem cerebral antes da endarterectomia ou implante de *stent*[4].

A triagem de rotina para estenose carotídea não é recomendada. Este rastreamento é conveniente quando há fatores de risco vascular em que o diagnóstico de estenose teria consequências terapêuticas, devido a alterações hemodinâmicas importantes. Pacientes com estenose carotídea conhecida devem ser acompanhados em intervalos de 6 a 12 meses[3,4].

### Assintomático

A estenose assintomática da AC é definida como um estreitamento da AC maior ou igual a 50% na ausência de AVE isquêmico, AIT ou outros sintomas neurológicos relacionados às artérias carótidas nos 6 meses anteriores. A prevalência de estenose da AC assintomática é baixa na população em geral, de 0% a 3,1% embora aumente com a idade, e a taxa anual de AVE nesses pacientes varia de 1% a 3%[5,6].

Pacientes assintomáticos com mais de 80 anos, aproximadamente 3% dos homens e 1% das mulheres desenvolverão estenose grave[7].

## HISTÓRICO

O fenômeno natural conhecido como efeito *Doppler* é definido como a observação das alterações na frequência das ondas transmitidas quando ocorre uma aproximação ou um afastamento da fonte em relação ao observador. Leva o nome de seu descobridor Christian Andreas *Doppler*, matemático e físico, proveniente de Salzburgo, Áustria.

Em 1822, as habilidades escolares em matemática e ciências de *Doppler* impressionaram o professor local, Simon Stampfer, que o recomendou ao Instituto Politécnico de Viena, onde estudou matemática e física por três anos e concluiu sua graduação em Salzburg, em 1829. Durante quatro anos ocupou o cargo de assistente superior de matemática no Instituto Politécnico de Viena. Em 1835 ocupou o cargo, convidado como professor de matemática elementar e contabilidade comercial, na Escola Secundária Estadual de Praga. Em 1841, tornou-se professor titular de matemática e geometria prática no Instituto Politécnico de Viena. Em 1842 apresentou seu artigo em uma reunião de ciências naturais em Praga. E, em 1843, publicou seu famoso artigo, nos Anais da sociedade, sobre efeito *Doppler* intitulado "*On the colored light of the double stars and certain other stars of the heavens*" (Figura 1). O artigo gerou questionamentos críticos e experimentos que tentavam refutar sua teoria, porém, acabaram por comprovar a existência do efeito *Doppler*. Desde então, o princípio *Doppler* tem sido usado extensivamente em diversos campos da ciência e tecnologia. Em 1843 foi eleito membro da Sociedade Boêmia Real de Ciências e, em 1847, da Academia Imperial de Ciências de Viena. Em 1850 foi nomeado para o cargo de Cadeira de Física Experimental na Universidade de Viena. Veio a falecer em 1853.

O trabalho de *Doppler* baseou-se na teoria da aberração da luz desenvolvida por Edmund Bradley, no século XVIII. *Doppler* determinou o princípio da mudança de frequência e desenvolveu uma fórmula para calcular essa velocidade a partir disso. Desde o início de seus estudos sobre esse efeito, esteve certo a respeito da transmissão dos sons, embora estivesse enganado a respeito da transmissão de luz. Postulava que todas as estrelas emitiam apenas luz branca pura[8].

Ueber das

**farbige Licht der Doppelsterne**

und einiger anderer

**Gestirne des Himmels.**

Versuch einer das Bradley'sche Aberrations-Theorem als integrirenden Theil in sich schliessenden allgemeineren Theorie.

Von

**Christian Doppler,**

Professor der Mathematik und praktischen Geometrie am technischen Institute und ausserordentl. Mitglied der königl. böhm. Gesellschaft der Wissenschaften.

(Aus den Abhandlungen der k. böhm. Gesellschaft der Wissenschaften (V Folge, Bd. 2) besonders abgedruckt.)

**Prag, 1842.**

In Commission bei Borrosch & André.

Figura 1: Artigo de Christian *Doppler* "*On the colored light of the double stars and certain other stars of the heavens*".

Fonte: Maulik, 2005[8].

## INTERPRETAÇÃO DO EXAME

A ultrassonografia *Dupplex* não mede diretamente o diâmetro da lesão estenótica. Mede a velocidade do fluxo sanguíneo. Demonstra o pico da velocidade sistólica na AC interna e a relaciona com o pico da AC comum ipsilateral[3].

Não há nenhum preparo necessário para a realização do exame e não existem contraindicações, mas existem algumas limitações que podem reduzir sua acurácia, como pescoço curto, grosso; pacientes com curativos, feridas ou cateteres no pescoço; pacientes não colaborativos; pacientes com placas extensas calcificadas que dificultam a visualização da bifurcação carotídea[10].

A Tabela 1 apresenta o protocolo em relação à posição do paciente, equipamento e controles para a realização do *Doppler* .

O examinador e o equipamento tanto poderão ficar à direita ou à esquerda ou atrás do paciente, conforme a preferência do examinador[9].

A primeira etapa consiste em avaliar a carótida comum e ramos em corte transversal, serão avaliadas as placas e irregularidades destes vasos e medido também o espessamento da camada íntima máximo da carótida comum. Com a análise do corte transverso, serão feitas quantificações do grau de obstrução e morfologia das placas. Neste mesmo corte, é possível verificar se a placa está localizada na parede anterior, posterior ou lateral do vaso[9].

A Tabela 3 apresenta as características dos ramos da carótida avaliadas no *ecodoppler*.

A próxima etapa do exame consiste em avaliar a AC comum e seus ramos em corte longitudinal, proporcionando maior fidedignidade quanto à extensão das placas e tortuosidades dos vasos[9].

Após, faz-se uso do *Color Doppler* e o *Power Doppler* que avaliam o sentido do fluxo e áreas de turbilhonamento. Para isso, utiliza-se o *Doppler* pulsado para quantificar as estenoses. Ele deve estar alinhado paralelamente com o fluxo carotídeo, lembrando de corrigir o ângulo *Doppler* sem ultrapassar os 60 graus para alcançar esse paralelismo, pois um pequeno erro na estimativa do ângulo promove um grande erro acima do valor real. Assim, registram-se fluxos em carótida comum, ramos interno e externo. Deve-se colocar o ponto de amostra do *Doppler* pulsado no local de maior turbulência nas placas. Este ponto não deve ultrapassar mais do que 50% da luz do vaso e deve apenas se aproximar sem encostar nas paredes dos vasos, a fim de impedir falsas turbulências[9]. Onde:

a) artéria carótida interna → fluxo com característica de baixa resistência, com importante fluxo sistodiastólico;

b) artéria carótida externa → fluxo de alta resistência, com diminuição do componente diastólico; e

c) artéria carótida comum → padrão misto do fluxo.

Após finalizar a análise da carótida e seus ramos, faz-se o estudo bilateralmente das artérias vertebrais, registrando os dois fluxos. Uma das técnicas a ser utilizada permite visualizar a artéria subclávia na fossa supraclavicular e seguir a artéria vertebral desde sua origem, até ela atravessar um corpo vertebral. Outra opção é apontar o transdutor em plano posterior, a partir da visualização da carótida comum no corte longitudinal, para observar os processos transversos dos corpos vertebrais e fazer uma varredura até sua origem na subclávia[9].

Quanto aos critérios diagnósticos para caracterizar a gravidade de uma lesão carotídea, há duas particularidades importantes, uma é dada pelas velocidades de fluxos nos locais de turbilhonamento, onde a placa aterosclerótica é mais espessa. A outra é a identificação da morfologia da placa, visto que placas vulneráveis possuem um potencial emboligênico aumentado[9].

Quanto ao laudo, a descrição da morfologia das placas deve preceder a descrição dos fluxos.

Quanto à morfologia das placas, devem-se levar em conta os seguintes aspectos da Tabela 4:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Paciente** | Decúbito dorsal | Cabeça não flexionada | Lado oposto ao examinado | Não pressionar estruturas venosas com o transdutor (não colabar a veia jugular) | Porção cefálica é demonstrada à esquerda no plano longitudinal |
| **Equipamento** | Transdutores lineares | Frequência entre 4-10 MHZ | | | |
| **Controles** | Aplicativos que corrigem profundidade, filtros, pacote de medidas | Correção do ângulo, inclinação da caixa de amostragem do mapeamento de fluxo e cores | O ângulo não deve ultrapassar os 60 graus | | |

Tabela 1: Protocolo do exame.

Fonte: Os autores, 2021.

| **Corte da carótida comum** | **Localização** | **Direção** |
|---|---|---|
| Transverso | Fossa supraclavicular, lateral ao esternocleidomastoideo | Ao ângulo da mandíbula |

Tabela 2: Sequência do exame.

Fonte: Os autores, 2021.

| **Porções e ramos analisados da carótida** | **Observações** |
|---|---|
| Bulbo carotídeo | Sítio mais acometido por placas |
| Ramo interno | É mais calibroso |
| Ramo externo | É menos calibroso, orientar o feixe de US mais anteriormente |
| Artéria Tireóidea superior | É o primeiro ramo visualizado da carótida externa |

Tabela 3: Sequência de análise dos ramos da AC comum em corte transversal.

Fonte: Os autores, 2021.

| **Ecogenicidade** | **Textura** | **Superfície** | **Formato** | **Local** | **Anatomia vasos** |
|---|---|---|---|---|---|
| Hiperecóicas-calcificadas | Homogêneas – predomínio de material lipídico | Regular | Circular | Parede anterior | Tortuosos |
| Hipoecóicas- placas moles | Heterogêneas – mais de um elemento (ex: fibrocalcificadas) | Irregular (ulceradas e escavadas tem maior risco emboligênico) | Semicircular | Parede posterior | Dilatados |
| Isoecóicas | | | | Lateral ao vaso | |
| | | | | Medial ao vaso | |

Tabela 4: Morfologia das placas.

Fonte: Os autores, 2021.

As tortuosidades mais acentuadas de carótidas costumam ser também chamadas de Kinking. A presença de artérias vertebrais de calibres diferentes não é rara, constituindo uma variação anatômica[9].

Além disso, através do corte longitudinal, deve-se relatar a extensão da placa e se há prolongamento em direção aos ramos[9].

## EXAMES

### *Ecodoppler* de Carótida

É a modalidade de imagem da AC de primeira linha para avaliar estenoses extracranianas de AC interna[10] junto com a determinação da extensão da estenose distal usando o método NASCET[11]. Trata-se de um exame não invasivo que determina o grau de estenose carotídea cervical e a morfologia da placa na maioria dos pacientes. Também, é possível a análise macroscópica das placas aderidas à parede do vaso, como calcificações e hemorragias intraplaca, bem como o espessamento parietal e o comprometimento hemodinâmico[10,11]. A determinação do grau de estenose da AC é baseada na análise do pico de velocidade sistólica (PVS) ou da velocidade diastólica final (VDF), ou ambas, da AC. Especialistas da *Society of Radiologists in Ultrasound* chegaram ao consenso de um corte de PVS da ACI de 125 cm/seg para estenose angiográfica de 50% e 230 cm/seg para predizer estenose de 70% da ACI [12]. De acordo com os critérios do consenso, o *ecodoppler* de carótida possui uma sensibilidade de 93%, especificidade de 68% e acurácia geral de 85% para estenose entre 50% e 69%. Um PVS de 230 cm/seg para estenose de 70% teve uma sensibilidade de 99%, especificidade de 86% e acurácia geral de 95%[13]. Ajustes baseados na velocidade de estenose podem ser necessários em certas circunstâncias, por exemplo, velocidades mais altas em mulheres do que em homens e velocidades mais altas na presença de oclusão da AC contralateral[14,15]. Bifurcação carotídea alta, tortuosidade arterial extensa, calcificação vascular e obesidade também podem reduzir a acurácia da imagem. Deve-se atentar a cirurgias prévias de *stents* carotídeos, que diminuem a complacência da parede do vaso e a velocidade do fluxo [16]. Para pacientes assintomáticos, este exame é recomendado na presença de sopro carotídeo. Também em casos de estenose carotídea conhecida ou suspeita, doença arterial periférica sintomática, doença arterial coronariana ou aneurisma aterosclerótico de aorta, embora muitos desses pacientes já possuíssem indicação terapêutica para prevenir sintomas isquêmicos. O exame também está recomendado em pacientes assintomáticos sem evidência clínica de aterosclerose que têm dois ou mais dos seguintes fatores de risco: hipertensão, hiperlipidemia, tabagismo, história familiar em um parente de primeiro grau de aterosclerose manifestada antes dos 60 anos, ou história familiar de AVE isquêmico. É indicado repetir o *ecodoppler* de carótida anualmente para avaliar a progressão ou regressão da doença e a resposta a intervenções terapêuticas em pacientes com aterosclerose que tiveram estenose maior que 50% detectada anteriormente[3,17]. Para pacientes sintomáticos, o exame deve ser feito em casos de sintomas focais neurológicos de território de AC (fraqueza contralateral da face, braço ou perna, ou ambos; déficit sensorial contralateral ou parestesia da face, braço, ou perna, ou ambos), isquemia transitória de retina (amaurose fugaz) e afasia nos seis meses anteriores[3,18,19].

### Angiotomografia de vasos cervicais

A rápida aquisição de imagens espirais da tomografia computadorizada (TC) permite imediata aquisição de imagens com administração de contraste não iônico e fornece imagens de qualidade que podem ser visualizadas em vários planos. Também pode demonstrar anomalias vasculares, possui a capacidade de quantificar a extensão da calcificação e permite o estudo da árvore arterial desde o arco aórtico até o círculo de Willis. As estenoses podem ser medidas com *microcalipers* eletrônicos baseados em métodos NASCET ou *European Carotid Surgery Trial* (ECST)[20-22]. Para o método NASCET, o diâmetro do menor lúmen

residual (a) é comparado com o diâmetro da artéria normal distal à bifurcação carotídea (b), de acordo com a seguinte fórmula: porcentagem de estenose = b-a/b × 100. Porém é menos confiável na descrição da morfologia da placa carotídea, especificamente o componente lipídico ou ulceração[3,23].

### Angioressonância de vasos cervicais

Este exame possui a vantagem de ser não invasivo, permite o planejamento da revascularização sem exposição a contraste iodado ou radiação ionizante e fornece um número ilimitado de projeções do lúmen carotídeo a partir de uma única aquisição. Pode também avaliar lesões intratorácicas e intracranianas que não são possíveis de estudar no *ecodoppler*. As desvantagens são de que não pode ser utilizado em pacientes com dispositivos ferromagnéticos implantados, como desfibriladores implantáveis e marcapassos. Seu uso é limitado em pacientes não cooperativos e com claustrofobia. Os compostos à base de gadolínio usados como agente de contraste foram associados a fibrose sistêmica nefrogênica em pacientes com doenças renais pré-existentes[24]. Há a tendência de superestimar a estenose, o que torna difícil fazer a distinção entre estenose mais moderada (50% a 69%) de estenose grave[25]. É um bom exame para analisar a morfologia da placa, especificamente a estrutura da placa aterosclerótica. Pode identificar o núcleo necrótico rico em lipídios e a cápsula fibrosa com alta sensibilidade e especificidade e pode distinguir entre uma capa fibrosa grossa, fina ou rompida[26].

### Arteriografia cerebral

Esse exame fornece imagens de alta qualidade que são precisas, objetivas e fáceis de interpretar. Pode identificar lesões desde o arco aórtico até os vasos intracranianos. As principais limitações da angiografia que a tornam inadequada como modalidade de rastreamento incluem seu custo e riscos associados, especificamente de acidente vascular cerebral [27,28]. É mais utilizado em pacientes cujos estudos de imagem menos invasivos produzem resultados conflitantes. O estudo da estenose carotidea geralmente é feita com a medição do método NASCET[29]. Quando o *ecodoppler* é duvidoso, a arteriografia é preferível à TC e RM na avaliação de pacientes com disfunção renal (minimizando a carga de contraste), obesidade ou material ferromagnético permanente.

### Dificuldades operacionais do exame

As principais limitações do exame *ecodoppler* de carótida são a dependência da qualidade do exame do técnico e as limitações de visualização da AC proximal e porções intracranianas. Embora as artérias cerebrais intracranianas possam ser avaliadas com DTC, essa técnica não está tão amplamente disponível na maioria das instituições quanto as outras modalidades de imagem. Já as limitações da angiotomografia incluem custo (em comparação com o *ecodoppler*), exposição ao contraste e a preocupação adicional de exposição à radiação. Além disso, uma grande carga de cálcio pode limitar a capacidade de distinguir o contraste do cálcio durante o pós-processamento de imagens[30].

## TRATAMENTO

O manejo médico ideal é essencial para o tratamento de todos os pacientes com doença de vasos cervicais, independente do grau de estenose ou do plano de intervenção. Por ser, na maioria, pacientes idosos e portadores de outras morbidades, o tratamento também engloba a terapia adequada para essas morbidades e controle sequencial dos pacientes. Há o direcionamento tanto para a redução de AVEs quanto para eventos cardiovasculares gerais, incluindo mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares. A hipertensão arterial sistêmica é um fator de risco que está altamente associado a eventos isquêmicos encefálicos. A elevação de 10 mmHg na pressão arterial (PA) resulta em um aumento no risco de AVE de 30% a 45%. Já a redução de 10 mmHg na PA entre pacientes hipertensos reduz o risco de AVE em 33%[30,31]. Reduzir a PA para uma meta abaixo de

140/90 mmHg por meio de mudanças no estilo de vida e tratamento anti-hipertensivo é fundamental em indivíduos que têm hipertensão com aterosclerose carotídea ou vertebral assintomática[30-34]. As metas do tratamento devem levar em consideração o risco de redução da perfusão cerebral com o tratamento excessivamente agressivo, evitar a hipoperfusão durante a endarterectomia carotídea ou colocação de *stent* e a síndrome de hiperperfusão imediatamente após a intervenção[35].

Pacientes com doença aterosclerótica previamente conhecida mostram taxas reduzidas de AVE quando tratados com terapia hipolipemiante. Embora o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) seja o principal determinante do risco cardiovascular e de AVE, os níveis reduzidos de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) também influenciam, e ao aumentar os níveis de HDL verifica-se a redução do risco de AVE[36,37]. O tratamento com estatina é recomendado para todos os pacientes com doença carótida extracraniana ou aterosclerose vertebral para reduzir LDL abaixo de 100 mg/dL e LDL abaixo de 70 mg/dL para pessoas de risco muito alto com múltiplos fatores de risco ou doença carotídea sintomática[38,39].

Pacientes diabéticos devem ser orientados à prática de exercício físico, dieta e tratamento medicamentoso para reduzir os níveis séricos de glicose. O controle da glicose para níveis quase normoglicêmicos (meta de hemoglobina glicada 7%) é o recomendado para reduzir complicações microvasculares. A recomendação do colesterol para pacientes diabéticos é LDL abaixo de 70 mg/Dl[40,41].

O tabagismo quase duplica o risco de AVE[42,43]. Deve-se aconselhar a suspenção imediata do hábito tabágico. Os agentes antiplaquetários são recomendados para pacientes com episódio de acidente isquêmico transitório (AIT) e/ou AVE associado a doença aterosclerótica oclusiva ou não oclusiva carotídea ou vertebral. Os medicamentos de escolha são o ácido acetilsalicílico (AAS) 75 a 325 mg ou clopidogrel 75 mg[44-46]. A combinação AAS e clopidogrel não é recomendada por causa do risco aumentado de sangramento. Porém há dados de estudos de implante de *stent* coronário que sugerem que essa combinação possa ser utilizada rotineiramente por um curto período (um a três meses) após o implante de *stent* na AC[47]. A combinação de AAS mais dipiridamol de liberação prolongada (25 e 200 mg duas vezes ao dia, respectivamente) é preferível em relação à combinação de AAS com clopidogrel. A escolha da terapêutica antiplaquetária deve ser individualizada com base nos perfis de fatores de risco do paciente, custo e tolerância[44,48-50].

## Angioplastia com *stent* ou endarterectomia

Uma vez que um paciente com estenose carotídea clinicamente significativa é identificado, o tratamento apropriado deve ser selecionado. O tratamento é escolhido com base na avaliação do risco associado à intervenção e na probabilidade de uma determinada intervenção alterar favoravelmente o curso da doença. Isso envolve avaliação apropriada dos fatores de risco, terapia perioperatória de seleção do paciente e desempenho de uma operação tecnicamente excelente. As duas modalidades cirúrgicas são a endarterectomia e a angioplastia com implante de *stent* (AIS). As indicações para a revascularização cirúrgica são risco cirúrgico médio ou baixo que apresentam AVE isquêmico não incapacitante (déficit residual associado a uma pontuação menor ou igual a dois, de acordo com a escala de Rankin modificada) ou AIT, incluindo eventos hemisféricos ou amaurose fugaz, dentro de seis meses (pacientes sintomáticos); diâmetro do lúmen da AC interna ipsilateral menor do que 70%, conforme documentado por imagem não invasiva; ou mais de 50%, conforme verificado por angiografia por cateter; e a taxa prevista de AVE perioperatório ou mortalidade for inferior a 6%[3]. Para pacientes assintomáticos, a seleção deve ocorrer por uma avaliação das comorbidades, expectativa de vida e outros fatores individuais e deve incluir uma discussão completa dos riscos e benefícios do procedimento com uma compreensão das preferências do paciente. A endarterectomia deve ser

a melhor escolha quando há tortuosidade importante dos vasos cervicais, arco aórtico desfavorável, lesão longa, calcificação abundante, trombos e doença oclusiva[51,52]. Já a AIS é considerada a melhor opção quando há lesões de difícil acesso cirúrgico como bifurcação alta (ao nível ou acima de C2), pescoço curto (lesão aterosclerótica próxima à clavícula), cirurgia e/ou radioterapia prévia na região cervical, traqueostomia, reestenose pós-endarterectomia, paralisia de nervos cranianos contralateral (incluindo paralisia de cordas vocais), oclusão da AC contralateral e lesão adjacente[53-55].

## Angioplastia com implante de *stent*

A AIS surgiu como uma alternativa à endarterectomia carotídea em pacientes com alto risco de endarterectomia, como oclusão contralateral ou doença arterial coronariana grave. As recomendações pré-procedimento são de que a terapia anti-hipertensiva e hipolipemiante devem ser iniciadas em pacientes selecionados para AIS. Já a terapia antiplaquetária deve ser dupla com AAS (81 a 325 mg) e clopidogrel (75 mg) pelo menos 5 dias antes e no mínimo 30 dias após o procedimento. Nos casos de alergia ao clopidogrel, este pode ser subistitído por ticlopidina 250 mg[56-58]. No procedimento, é realizado anestesia local na região inguinal direita. Punciona-se a artéria femoral direita e é posicionado um introdutor femoral 4 ou 5 *French*. A sedação não é recomendada, pois se houver alteração neurológica, é possível a visualização logo após o procedimento, que costuma ser de curta duração. A infusão de heparina 80 a 100 unidades por Kg é feita com o objetivo de obter um tempo de coagulação ativada (TAP) de 250 a 300s. Pode-se estudar a anatomia e a circulação cerebral, bem como possíveis lesões através do estudo angiográfico. Um fio-guia hidrofílico 0,35 é posicionado cranialmente no vaso que possui a placa aterosclerótica e posiciona-se o filtro de proteção cerebral. Depois é posicionado um cateter balão de 2 mm de diâmetro para a angioplastia sobre a estenose para a realização da pré-dilatação, procedimento que facilita a colocação do *stent* autoexpansível. Retira-se o cateter balão e então é posicionado o *stent*. Administra-se atropina 0,5 mg intravenoso para evitar bradicardia e hipotensão. É feita uma nova troca e coloca-se um novo cateter balão para angioplastia pós-dilatação. Por fim, retira-se o sistema de proteção cerebral e possíveis fragmentos da placa presos a ele, realiza-se um controle angiográfico da circulação intracraniana e do vaso tratado que é comparado com o estudo inicial e é recolhido o introdutor femoral. Clopidogrel 75mg e AAS 100mg são orientados por 90 dias pó-procedimento e a monitorização da pressão arterial deve ficar abaixo de 140mmHg na sistólica e abaixo de 90mmHg na diastólica[59]. O exame de controle deve ser feito de um a seis meses e após isso, anualmente, preferencialmente por *ecodoppler*[3].

## Endarterectomia para estenose carotídea sintomática

Em pacientes que apresentaram episódios de AIT e/ou AVE isquêmico de território carotídeo ipsilateral e estenose carotídea de 70% ou mais, a endarterectomia reduziu fortemente risco subsequente de eventos isquêmicos, segundo estudos do NASCET e ECST[30,60]. Para estenoses moderadas (50 a 69%) os benefícios foram maiores em casos mais específicos, como em homens de 75 anos ou mais, sintomas dentro dos últimos 3 meses, cegueira mononuclear transitória e, principalmente, maior grau de estenose[61-63]. Estenoses menores do que 50% não possuem benefícios na cirurgia[29].

## Endarterectomia para estenose carotídea assintomática

Está indicada para pacientes cuja estenose seja de 60% ou mais, em bom estado clínico e em hospitais cuja morbidade e mortalidade é inferior a 3% nas endarterectomias carotídeas, segundo estudos da *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS) *e Asymptomatic Carotid Surgery Trial* [64,65].

## PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

A endarterectomia carotídea pode ser feita tanto com anestesia locorregional quanto com a geral. As vantagens da locorregional são a possibilidade da monitorização do nível de consciência e estado neurológico durante a cirurgia, bem como a realização do procedimento em pacientes que possuem contraindicação para anestesia geral. A principal desvantagem é a de não poder fazer a proteção cerebral com barbitúricos durante o teste de oclusão da carótida, procedimento este que permite a avaliação dos pacientes que irão precisar de *shunt* intraoperatório. Também pode vir a ser desconfortável para o paciente. Já a anestesia geral possui os benefícios de não ser desconfortável para o paciente e permite a utilização de barbitúricos para a proteção cerebral. A seleção dos pacientes que irão utilizar *shunt* deve ser realizada por exames de eletroencefalografia e monitoração do potencial evocado perioperatório [66,67].

A cirurgia deve ser realizada no máximo duas semanas após o último evento isquêmico e os pacientes devem estar em uso de AAS (81 a 325 mg). Qualquer terapia dupla antiagregação deve ser reduzida à apenas AAS, e se o paciente estiver em uso de varfarina, deve-se converter a heparina até a normalização do RNI[3,68]. A cabeça do paciente deve ser ligeiramente estendida e girada para o lado oposto do cirurgião. A incisão é feita no bordo anterior do músculo esternocleidomastoide, e é estendida até a ponta do processo mastoide. Após incisão da pele, a dissecção continua através do músculo platisma e na borda inferior o cirurgião deve encontrar o músculo omo-hioide, que forma um V com o esternocleidomastoide, local onde normalmente se encontra a bainha da AC comum (ACC). Deve-se atentar para não seccionar o ramo espinhal do nervo acessório, localizado sob o esternocleidomastoide. Localizada a bainha carótida, é feita a heparinização com 1mg/kg que deve elevar o tempo de coagulação (TAP) para mais de 200s visando a proteção cerebral de eventos isquêmicos causados pela embolia de fragmentos da placa ou da própria dissecção.

Uma vez encontrada a ACC, o cirurgião disseca até a bifurcação, preferencialmente pela porção mais posterior do vaso, para evitar de lesionar os nervos vago, acessório, laríngeo superior, laríngeo recorrente e a veia jugular. Na bifurcação encontramos a veia tireoidiana superior, veia facial e a veia lingual, podendo ainda ser um único tronco (tireolinguofacial), que devem ser ligadas e seccionadas. Na bifurcação, também encontramos a artéria tireoidiana superior correndo medialmente e um clipe hemostático pode ser usado para ocluí-la. Nos pacientes que estão sob anestesia locorregional, recomendamos o teste de tolerância à oclusão da ACI, no qual é feita a clipagem deste vaso por dois minutos, é possível verificar força de membros e nível de consciência. Caso o paciente não resista a esse período de tempo, deve-se introduzir um *shunt* entre a ACC e a ACI. Recomendamos a palpação da ACC e da ACI para identificar a porção distal da placa para planejar a dissecção até 1,5 cm acima do topo da extremidade distal da lesão. A ACC e a ACE, então, são clipadas e o cirurgião deve se lembrar que a placa e a íntima espessada sempre se estendem até o arco aórtico e que muita pressão de oclusão na ACC pode levar a uma fratura ou ruptura da íntima com estenose pós-operatória ou até a oclusão da ACC.

A incisão é feita na ACC com um bisturi de lâmina nº 11 e estendida com tesoura Potts até a ACI. Durante este procedimento, o assistente do cirurgião deve irrigar com uma solução salina de heparina e sucção para permitir uma boa visualização da placa distal. É preferível dissecar a placa em bloco, iniciando pela ACI distal. Ao remover a placa da ACI distal, uma pequena espátula pode ser usada para empurrar a ACI para longe da placa. Ao empurrar a artéria para longe da placa, esta se fraturará suavemente. Com esta técnica, não é necessário colocar suturas de aderência, pois podem causar estenose arterial.

Após a remoção da placa, é necessário certificar-se de que não existem retalhos na camada íntima, que podem ser fonte de complicações

tromboembólicas. Terminada a endarterectomia, deve-se fechá-la com sutura contínua de Prolene 5.0 ou 6.0. A clipagem é então suavemente liberada para limpar quaisquer detritos proximais e, em seguida, é feita a reoclusão. Depois de assegurar o nó da sutura da arteriotomia, o cirurgião deve assegurar-se de que a PA foi normalizada para ajudar a prevenir o sangramento excessivo do reparo arterial e/ou uma síndrome de hiperperfusão.

A retirada da clipagem é feita primeiro pela ACE e depois o da ACC, com o intuito de liberar possíveis resíduos ou bolhas de ar para o sistema da ECA. Por fim, retira-se o clipe da ACI e a incisão é fechada. No pós-operatório, a PA sistólica deve ficar abaixo de 150 mmHg para evitar hemorragias ou convulsões por hiperperfusão, e o AAS deve ser mantido até a alta hospitalar[69].

## Doença oclusiva das artérias vertebrais

A aterosclerose das artérias vertebrais (AV) pode ser a causa de até 20% dos AVEs de circulação posterior. É mais comum o acometimento de estenose da primeira porção das AV, porém quando a porção média é acometida, o paciente pode apresentar sintomas ao virar a cabeça, pois o processo transverso de uma vértebra pode comprimir o vaso estenosado. Os principais sintomas são vertigem, tontura, dormência perioral, visão turva, diplopia, ataxia, zumbido, déficits sensoriais bilaterais e síncope. Anamnese e exame físico são imprescindíveis e, na suspeita da doença, a angiotomografia e a angioressonância com contraste são os exames de imagem com maior sensibilidade (94%) e especificidade (95%). O manejo é semelhante ao da doença oclusiva de carótida, com mudança de hábitos de vida fortemente recomendados. Os pacientes sintomáticos devem usar AAS (81 a 325mg por dia). A combinação de AAS com dipiridamol (25 e 200mg por dia, respectivamente) ou com clopidogrel (75mg por dia) também é uma opção. Já para o tratamento da AV, os principais procedimentos cirúrgicos são a endarterectomia vertebral transsubclávia, a transposição da AV para a ACC ipsilateral e reimplante da AV com enxerto venoso para a artéria subclávia. Também pode ser feita a reconstrução distal da AV por anastomose do tronco principal da ACE com a AV. Para as reconstruções da AV proximal, a taxa de mortalidade perioperatória varia de 0 a 4%. Já nas reconstruções de AV distal as taxas de mortalidade variam de 4 a 8%. Tratamento endovascular possui poucas evidências de superioridade, com risco de óbito de 0,3% e de 5,5% de complicações [3].

Figura 2: *Ecodoppler* colorido de AC interna esquerda, evidenciando placa grande causando estenose de alto grau da AC interna esquerda.

Fonte: Os autores, 2021

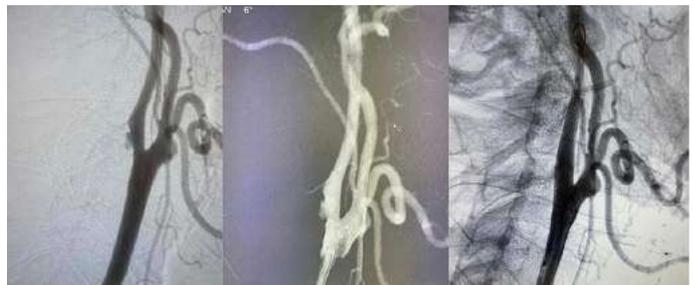



Figura 3: **A**. Estenose moderada da AC interna direita por placa ateromatosa ulcerada. **B**. Paciente com AVE isquêmico de hemisfério direito. Tratado com angioplastia da ACI direita por meio de *stent* autoexpansivo. **C**. Resultado final: de células fechadas.

Fonte: Os autores, 2021.

## REFERÊNCIAS

1. Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, *et al*. Carotid artery stenosis as a cause of stroke. Neuroepidemiology. 2013;40(1):36-41.

2. Yamazaki M, Uchiyama S. Pathophysiology of carotid stenosis. Brain Nerve. 2010;62(12):1269-1275.

3. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, *et al*. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. Developed in collaboration with the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. Catheter Cardiovasc Interv. 2013;81(1):E76-123.

4. Eckstein HH, Kühnl A, Berkefeld J, Lawall H, Storck M, Sander D. Diagnosis, Treatment and Follow-up in Extracranial Carotid Stenosis. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(47):801-807.

5. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, *et al*. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. Stroke. 2010;41(6):1294-1297.

6. Abbott AL, Brunser AM, Giannoukas A, *et al*. Misconceptions regarding the adequacy of best medical intervention alone for asymptomatic carotid stenosis. J Vasc Surg. 2020;71(1):257-269.

7. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, *et al*. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. Stroke. 2010; *41*:1294–1297.

8. Marjolein de Weerd, Jacoba P. Greving, Bo Hedblad, Matthias W. Lorenz, Ellisiv B. Mathiesen, Daniel H. O'Leary, Maria Rosvall, Matthias Sitzer, Erik Buskens, Michiel L. Bots. Prevalence of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis in the General Population. (2010) Stroke. 41 (6): 1294-7. doi:10.1161/STROKEAHA.110.581058.

9. Maulik D. Doppler Sonography: A Brief History. In: Maulik D. (eds) Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Springer, Berlin, Heidelberg, 2005. https://doi.org/10.1007/3-540-28903-8_1.

10. Nogueira ACS, Schettino CD, Barros MVL, *et al* . Normatização dos equipamentos e das técnicas para a realização de exames de ultra-sonografia vascular. Arq. Bras. Cardiol. 2004;82(Suppl 6):1-14.

11. Sprynger M, RF, Moonen M, Aboyans V, Edvardsen T, Alcantara M, Brodmann M, Naka K, Kownaator S, Vlachopoulos C, Wautrecht JC, Lancellotti P. EACVI recommendations on echovascular imaging assessment of arterial diseases: Partim I. (in preparation), 2017.

12. Arning C, Widder B, von Reutern GM, Stiegler H, Gortler M. [Revision of DEGUM ultrasound criteria for grading internal carotid artery stenoses and transfer to NASCET measurement]. Ultraschall Med 2010; 31: 251–7.

13. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, *et al*. Carotid artery stenosis: grayscale and *Doppler* ultrasound diagnosis – Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. Ultrasound Q 2003;19:190-8.

14. AbuRahma AF, Srivastava M, Stone PA, Mousa AY, Jain A, Dean LS, *et al*. Critical appraisal of the carotid duplex consensus criteria in the diagnosis of carotid artery stenosis. J Vasc Surg 2011;53:53-60.

15. Busuttil SJ, Franklin DP, Youkey JR, Elmore JR. Carotid duplex overestimation of stenosis due to severe contralateral disease. Am J Surg 1996;172:144-7.

16. Comerota AJ, Salles-Cunha SX, Daoud Y, Jones L, Beebe HG. Gender differences in blood velocities across carotid stenoses. J Vasc Surg 2004;40:939-44.

17. Lal BK, Hobson RW, Tofghi B, Kapadia I, Cuadra S, Jamil Z. Duplex ultrasound velocity criteria for the stented carotid artery. J Vasc Surg 2008;47:63-73.

18. de Bray JM, Glatt B. Quantification of atheromatous stenosis in the extracranial internal carotid artery. Cerebrovasc Dis 1995;5:414-26.

19. Eckstein HH, Kühnl A, Dörfler A, *et al*. The diagnosis, treatment and follow-up of extracranial carotid stenosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(27-28):468-476. doi:10.3238/arztebl.2013.0468.

20. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J. What caused the transient or persisting ischaemic event, In Warlow CP, *et al*, editors. Stroke a practical guide to management. Oxford, Engle: Blackwell Science; 2001. p. 223-300.

21. Bartlett ES, Walters TD, Symons SP, Fox AJ. Quantification of carotid stenosis on CT angiography. AJNR Am J Neuroradiol 2006;27:13.

22. Koelemay MJ, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, Majoie CB. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. Stroke 2004;35:2306-12.

23. Grønholdt ML. B-mode ultrasound and spiral CT for the assessment of carotid atherosclerosis. Neuroimaging Clin N Am 2002;12:421-35.

24. Gagne PJ, Matchett J, MacFarland D, *et al*. Can the NASCET technique for measuring carotid stenosis be reliably applied outside the trial? J Vasc Surg 1996;24:449-56.

25. Nederkoom PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. Stroke 2003;34:1324-32.

26. Remonda L, Senn P, Barth A, Arnold M, Lövblad KO, Schroth G. Contrast-enhanced 3D MR angiography of the carotid artery: comparison with conventional digital subtraction angiography. AJNR Am J Neuroradiol 2002;23:213-9.

27. Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, Yuan C. Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging. Circulation 2000;102:959-64.

28. Hankey GJ, Warlow CP, Molyneux AJ. Complications of cerebral angiography for patients with mild carotid territory ischaemia being considered for carotid endarterectomy. J Neurol Neurosurg, Psychiatry 1990;53:542-8.

29. Davies KN, Humphrey PR. Complications of cerebral angiography in patients with symptomatic carotid territory ischaemia screened by carotid ultrasound. J Neurol Neurosurg, Psychiatry 1993;56:967-72.

30. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (NASCET). Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators N Engl J Med 1991;325:445.

31. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, *et al*. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006;37:577-617.

32. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. Stroke 2004;35:1024.

33. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. Stroke. 2003;34:2741– 8.

34. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001;358:1033– 41.

35. Neal B, MacMahon S, Chapman N, *et al*. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet. 2000; 356:1955– 64.

36. Henderson RD, Phan TG, Piepgras DG, Wijdicks EF. Mechanisms of intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. J Neurosurg 2001;95.

37. van den Bogaard B, van den Born BJ, Fayyad R, Waters DD, DeMicco DA, LaRosa JC, *et al*. On-treatment lipoprotein components and risk of cerebrovascular events in the Treating to New Targets study. Eur J Clin Invest 2011;41:134-42.

38. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143-421.

39. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, *et al*. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. Stroke. 2008;39:1647–52.

40. marenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, *et al*. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006;355: 549 –59.

41. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, *et al*. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:685–96.

42. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, *et al*. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2560 –72.

43. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. BMJ 1989;298:789-94.

44. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham study. JAMA 1988;259:1025-9.

45. Antithrombin Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324: 71– 86.

46. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, *et al*. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Stroke. 2006;37:1583– 633.

47. The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. N Engl J Med. 1978;299:53–9.

48. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, *et al*. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2013;44:870- 947.

49. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348:1329 –39.

50. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, *et al*. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:331–7.

51. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, *et al*. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008;359:1238 –51.

52. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, *et al*. Results of the StentProtected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. Lancet Neurol. 2008;7:893–902.

53. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, *et al*. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. Lancet. 2010;375:985–97.

54. Jaspers GW, Witjes MJ, van den Dungen JJ, Reintsema H, Zeebregts CJ. Mandibular subluxation for distal internal carotid artery exposure in edentulous patients. J Vasc Surg 2009;50:1519-22.

55. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, *et al*. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med. 2004;351:1493–501.

56. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, *et al*. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med. 2008;358: 1572–9.

57. Garg N, Karagiorgos N, Pisimisis GT, *et al*. Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: asystematic review of the current literature. J Endovasc Ther. 2009;16: 412–27.

58. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, *et al*. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. N Engl J Med. 2006;355:1660 –71.

59. International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, *et al*. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2010;375:985-97.

60. Thummala RP, Souslian FG. Extracranial arterial occlusive disease. In: Deshaies EM, Eddleman CS, Boulos AS (eds.). Handbook of neuroendovascular surgery. New York: Thieme Medical Publishers; 2012. p. 323-44.

61. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. Lancet 1991;337: 1235-43.

62. Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, *et al*. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. N Engl J Med 1998;339:1415-25.

63. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet 1998;351:1379-87.

64. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, *et al*. The risk of stroke in patients with first-ever retinal vs hemispheric transient ischemic attacks and high-grade carotid stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Arch Neurol 1995;52:246-9.

65. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA 1995; 273: 1421-8.

66. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, *et al*. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. Lancet 2004; 363:1491.

67. De Sousa AA. Carotid endarterectomy under regional anesthesia. Neurol Med Chir 1998; 38(Suppl): 279-83.

68. Lobo M, Mourão J, Afonso G. Endarterectomia carotídea: revisão de 10 anos de prática de anestesia geral e locorregional num hospital terciário em Portugal. Brazilian Journal of Anesthesiology. 2015;65(4):249–254.

69. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Lancet 2004; 363: 915-24.

70. Nussbaum ES, Mocco J. Cerebral Revascularization: Microsurgical and Endovascular Techniques. Stuttgart: Thieme Medical Publishers, 2011.

# CAPÍTULO 10

# ELETROENCEFALOGRAMA

**Bruno Toshio Takeshita**

**Elaine Keiko Fujisao**

**Caroliny Trevisan Teixeira**

**Pedro Andre Kowacs**

## HISTÓRICO

O eletroencefalograma (EEG) foi descoberto e criado por Hans Berger (Archiv für Psychiatrie 1929; 87: 523-570) que descreveu os ritmos alpha e beta, a reatividade do ritmo alfa e ainda demonstrou pela primeira vez a importância no paciente com epilepsia[1].

## O APARELHO

Atualmente os aparelhos de EEG são digitais. Trata-se de aparelhos de 22 a 64 canais, que podem ser expandidos até 256. Estes canais são utilizados para registrar a atividade atividade elétrica cerebral, a frequência cardíaca, as provas de ativação e, em alguns casos, como na poligrafia, a frequência respiratória, elevação diafragmática e o movimento ocular[1]. Os componentes do aparelho de EEG são os eletrodos, o amplificador, os filtros digitais e uma central de processamento. O amplificador tem a função de aumentar a voltagem da atividade elétrica cerebral, que é diminuta pela presença das meninges, calota craniana, pele e couro cabeludo. Os eletrodos são as antenas de transmissão da atividade elétrica cerebral e captam levando o sinal ao amplificador. Os filtros são utilizados para otimizar a leitura na central de processamento, hoje, mais utilizado, o notebook[1].

## O REGISTRO DO SINAL EEG

A atividade bioelétrica cerebral, predominantemente cortical, é da ordem de microvolts. Especificamente esta atividade elétrica é originada de fluxo de elétrons que flui em direção a carga menos negativa. Ela é captada, transformada em sinal digital, amplificada, filtrada, e sendo calculada, a partir da análise de Fourier, a diferença entre dois eletrodos ou conjunto de eletrodos, determináveis, cujas informações são passíveis de pós-processamento. Os eletrodos são dispostos sobre o couro cabeludo obedecendo-se o sistema internacional 10-20 (Figura 1), sendo esse sistema composto por 21 eletrodos[1]. Os eletrodos recebem o nome da região cerebral a que pertencem, e os eletrodos à direita têm números pares e os a esquerda, têm números ímpares, por exemplo, Fp1, é o eletrodo fronto polar esquerdo (Tabela 1)[1].

Figura 1: Posição e nomenclatura dos eletrodos conforme Sistema internacional 10-20.

Fonte: Os autores, 2021.

| Esquerda | Direita | Linha média |
|---|---|---|
| Fp1 Frontopolar esquerdo | Fp2 Frontopolar direito | Fz Frontal médio |
| F3 Frontal esquerdo | F4 Frontal direito | Cz Central médio |
| F7 Temporal anterior esquerdo | F8 Temporal anterior direito | Pz Parietal médio |
| T3 Temporal médio esquerdo | T4 Temporal médio direito | |
| C3 Central esquerdo | C4 Central direito | **Auriculares** |
| P3 Parietal esquerdo | P4 Parietal direito | A1 Auricular esquerdo |
| T5 Temporal posterior esquerdo | T6 Temporal posterior direito | A2 Auricular direito |
| O1 Occipital esquerdo | O2 Occipital direito | |

Tabela 1: Abreviação dos nomes dos eletrodos.

Fonte: Os autores, 2021.

## O USO DE FILTROS

Filtros de alta: no EEG, esse filtro é graduado em 60 a 70 Hz. Isso significa que os sinais com frequência maior vão ter sua amplitude atenuada. Seu uso é comum para remover artefatos, como por exemplo, os de origem muscular.

Filtros de baixa: reduz a amplitude das ondas nas frequências abaixo daquela escolhida como ponto de corte. Costuma-se graduar em 1 Hz em crianças e adultos, e 0,5 em recém-nascidos. Seu uso é comum para remover artefatos como o da sudorese.

Filtro de corrente: usado para atenuar sinais produzidos pela rede elétrica em que o computador está conectado. No Brasil, normalmente utilizado o filtro de 60 Hz.

## INTERPRETAÇÃO DO TRAÇADO ELETROENCEFALOGRÁFICO

A amplificação diferencial entre dois canais (G1 e G2) gera uma linha de traçado denominada derivação. Arranjos lógicos de derivações são chamados de montagens, sendo que diferentes montagens são usadas para melhorar a análise da localização espacial dos grafoelementos, que são as inflexões do traçado eletroencefalográfico a partir de sua linha de base. Devido à alta sensibilidade do amplificador do aparelho de EEG, não é incomum o registro de artefatos, seja gerados pelos componentes do equipamento, ou por potenciais eletromagnéticos ambientais ou extracerebrais. Grafoelementos eletroencefalográficos que apontam para baixo da linha de base têm polaridade negativa, e para cima polaridade positiva. Uma onda mais negativa permite determinar o eletrodo que está mais próximo da eletronegatividade (Figura 2)[1].

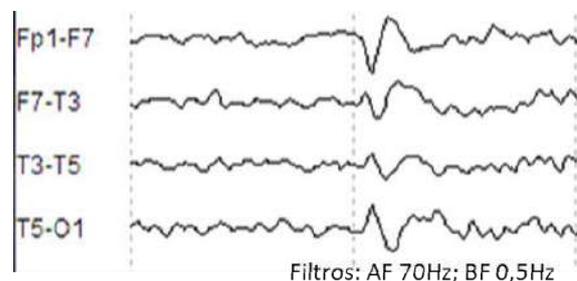



Figura 2: Reversão de fase. A interpretação dos grafoelementos também implica no reconhecimento de padrões de atividade elétrica.

Fonte: Os autores, 2021.

A Figura 3 lista e ilustra as principais faixas de frequência desta atividade:

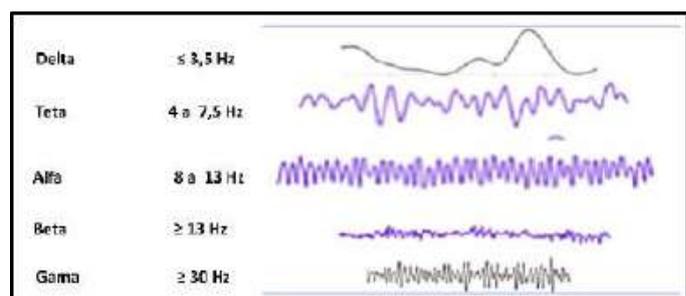



Figura 3: Frequência de ritmos cerebrais.

Fonte: Os autores, 2021.

Se há um potencial muito pequeno, é imprescindível otimizar e facilitar a condução, sendo assim, será necessário diminuir a impedância,

definida como a resistência a passagem da corrente elétrica de um meio ao outro[3].

Grafoelementos repetidos geram atividades bioelétricas. As atividades bioelétricas cerebrais (Figura 4) são reconhecidas por seus padrões.

| Espicula/ponta | | Duração 20-70 ms |
|---|---|---|
| Onda Aguda | | Duração 70-200 ms |
| Ponta-onda | | Ponta seguida de uma onda lente |
| Poliponta-onda | | Duas ou mais pontas seguidas de onda lenta |
| Polipontas | | Duas ou mais pontas |
| Onda aguda-onda lenta | | Onda aguda seguida de uma onda lenta |
| Onda trifásica | | Grafoelemento positivo de maior amplitude, precedido e sucedido por onda negativa |

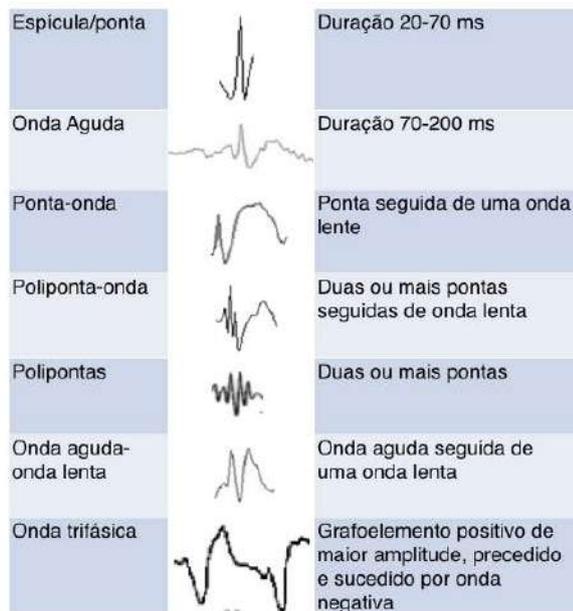



Figura 4: Grafoelementos típicos encontrados no EEG.

Fonte: Os autores, 2021.

As ondas e atividades geradas pelos grafoelementos eletroencefalográficos devem ser analisadas quanto às seguintes características:

1. frequência (Hz) (Figura 3);
2. amplitude (mV);
3. morfologia;
4. distribuição (lobar);
5. irradiação;
6. simetria (inter-hemisférica);
7. sincronia (inter-hemisférica); e
8. reatividade (Figura 5).

Esta análise permitirá o reconhecimento de padrões que permitirão a distinção entre a normalidade e a anormalidade do traçado.

Assincronias e assimetrias intercambiantes são comuns para a maior parte das atividades bioelétricas normais, porém quando desproporcionais e permanentes podem ter um significado importante[4].

## ATIVIDADE BIOELÉTRICA CEREBRAL FISIOLÓGICA DA VIGÍLIA

Um adulto deve apresentar necessariamente pelo menos duas atividades bem definidas em seu EEG de vigília: a atividade alfa, posterior, e a atividade beta, anterior. Habitualmente a atividade alfa é bloqueada de maneira simétrica pela abertura palpebral (Figura 5), e inicia imediatamente ao fechamento ocular. Também pode ser alentecida de maneira simétrica pela hiperventilação (Figura 6) e pode apresentar resposta de seguimento à fotoestimulação intermitente (Figura 7)[4].

Figura 5: Abertura palpebral.

Fonte: Os autores, 2021.

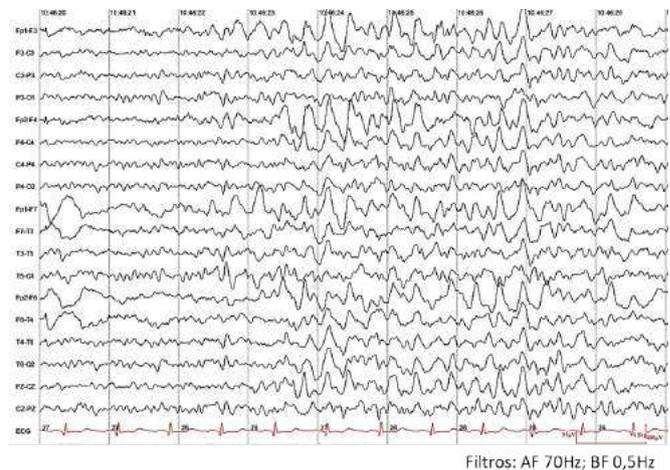



Figura 6: Alentecimento difuso induzido pela hiperventilação voluntária.

Fonte: Os autores, 2021.

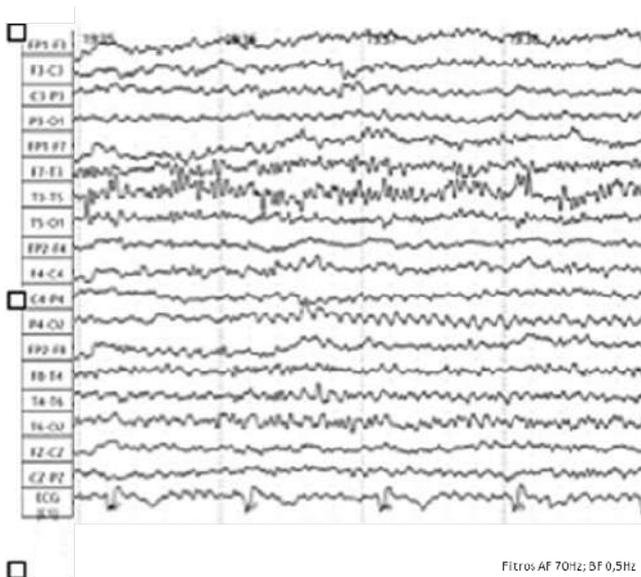



Figura 7: Arrastamento fótico 21 Hz.

Fonte: Os autores, 2021.

## ATIVIDADE BIOELÉTRICA CEREBRAL FISIOLÓGICA DO SONO

### Sono NREM

Estágio N1: presença de POSTS, hipercincronias e ondas agudas do vértex;

Estagio N2: presença de fusos do sono e complexos K; e

Estágio N3: atividade delta em mais de 20% do traçado.

### Sono REM

Observa-se redução do tônus muscular, movimento rápido dos olhos, essa fase também é chamada de sono paradoxal, visto que a atividade elétrica cerebral é semelhante à vigília.

Alguns hipnóticos utilizados para induzir o sono podem aumentar a expressão de atividade rápida.

## ATIVIDADE BIOELÉTRICA CEREBRAL FISIOLÓGICA EM NEONATOS, CRIANÇAS E PRÉ-ADOLESCENTES

Neonatos devem ser investigados através de traçados poligráficos, que devem ser interpretados levando-se em conta a idade gestacional. Também, nas crianças e nos pré-adolescentes, o EEG tem maturação paralela àquela da idade cronológica.

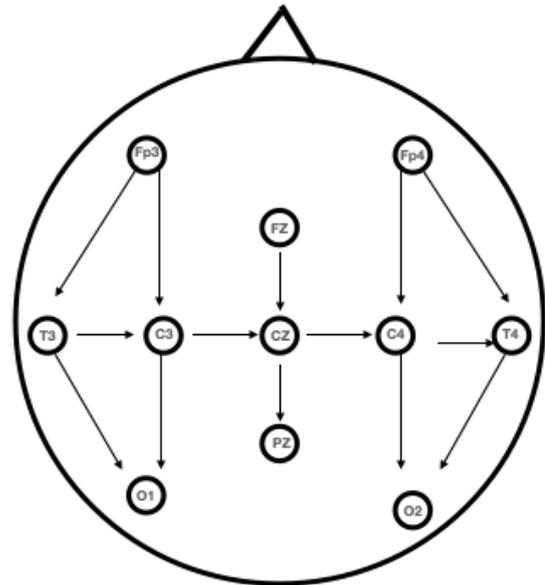



Figura 8 - Montagem neonatal adaptada, conforme medida perímetro cefálico.

Fonte: Os autores, 2021.

## INDICAÇÕES DE EEG, VÍDEO-EEG E MONITORIZAÇÃO ELETROENCEFALOGRÁFICA PROLONGADA

Atualmente, seu uso é justificado no diagnóstico diferencial de crises epilépticas, na identificação de atividade irritativa e de sua localização, no diagnóstico sindrômico das epilepsias, e no acompanhamento destes quadros. Também é útil no diagnóstico diferencial de demências rapidamente progressivas, e no diagnóstico e acompanhamento de encefalopatias[2].

O vídeo-eletroencefalograma prolongado é utilizado no diagnóstico diferencial entre crises epilépticas e eventos não epilépticos, para a localização da zona epileptogênica e para a caracterização da semiologia ictal[1].

## EEG NO DIAGNÓSTICO DAS EPILEPSIAS

O diagnóstico da epilepsia é clínico, no entanto, definir uma crise como generalizada

ou focal nem sempre é possível clinicamente. Portanto, a maior parte dos pacientes necessita de investigação complementar adicional. Ademais, crises generalizadas como as ausências, quando prolongadas, podem assemelhar-se clinicamente a uma crise focal disperceptiva (com alteração da qualidade da percepção, previamente chamadas de parciais complexas ou de discognitivas). A presença de anormalidades focais sejam elas de natureza lenta (disfuncional) ou epileptiforme (pontas e ondas agudas, associadas ou não a ondas lentas) sinalizam para crises focais, manifestação clínica das epilepsias focais. Já nas epilepsias generalizadas amiúde o traçado revela paroxismos generalizados de complexos poliponta, ponta-onda ou poliponta onda, com atividade de base normal (geralmente nas genéticas, previamente chamadas de idiopáticas) ou alentecida (geralmente nas epilepsias sintomáticas ou secundárias)[3].

É importante lembrar que a sensibilidade de um primeiro EEG é de apenas 50% para o diagnóstico de epilepsia, e que este percentual aumenta para 80% ao 6º registro[6]. Também pode-se utilizar os diversos métodos de ativação existentes, seja a hiperventilação (particularmente para as crises de ausência), a fotoestimulação (para as epilepsias fotossensíveis), e a privação de sono, as quais elevam a sensibilidade diagnóstica do EEG[4].

## VÍDEO-EEG

O vídeo-eletroencefalograma tem dois principais objetivos: um deles é o diagnóstico diferencial entre crises epilépticas e os chamados eventos não epilépticos, sejam eles distúrbios do sono, crises não epilépticas psicogênicas ou outros. Já o segundo, é o da lateralização e possível localização da zona epileptogênica, ou seja, da zona correspondente à atividade detectada pelo eletroencefalograma de escalpo ao início de um evento ictal típico. Esta informação é utilizada em conjunto com outros dados de investigação complementar para indicar a zona a ser ressecada em uma cirurgia de epilepsia. Vídeo-eletroencefalogramas são, habitualmente, realizados utilizando-se eletrodos de superfície, colados ao escalpo com colódio, mas também podem ser feitos com eletrodos intracranianos, através de *strips*, placas ou de eletrodos profundos introduzidos no parênquima cerebral. A atividade ictal pode emergir sobre a forma de ondas lentas nas bandas delta ou teta, monomórficas, de caráter recrutante ou não-recrutante, e como complexos de polipontas, ponta-onda ou poliponta-onda, por exemplo, em trens longos e clinicamente associados a crises, com duração superior a 10 s[5].

## EEG NO DIAGNÓSTICO DAS ENCEFALOPATIAS

O traçado eletroencefalográfico nas encefalopatias mostra-se alentecido (Figura 9) com relação àquele da vigília, seja sob a forma de atividade teta e/ou delta generalizada. Alguns tipos de encefalopatia apresentam-se com padrões eletroencefalográficos específicos, como a encefalopatia hepática, a encefalopatia renal, e algumas encefalopatias degenerativas e algumas das encefalopatias infecciosas (Quadro 2)[1].

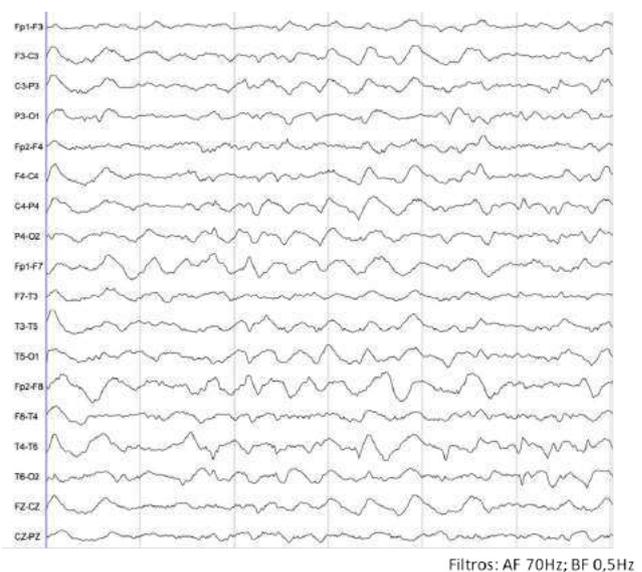



Figura 9 - Alentecimento difuso, com frequência de 5 a 6 Hz.

Fonte: Os autores, 2021.

<table>
<tr><th>Alfa</th><th>Beta</th><th>Teta</th><th>Gama</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Encefalopatias leves (por exemplo, idosos com infecção urinária</td><td>Agitação, ansiedade</td><td>Encefalopatias leves a moderadas</td><td>Encefalopatias severas</td></tr>
<tr><td>Drogas (por exemplo, benzodiazepínicos, barbitúricos)</td><td>Demências</td><td>Acentuada Hipertensão intracrania</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Hipertireoidismo</td><td rowspan="2">Infecções sistêmicas</td><td>Marcada doença de substância branca</td></tr>
<tr><td>Disfunções em tronco encefálico</td></tr>
</table>

Quadro 2 - Correlação frequência EEG e encefalopatias.

## EEG NO DIAGNÓSTICO DAS DEMÊNCIAS

O eletroencefalograma tem baixo potencial diagnóstico para as demências em geral, excetuando-se naquelas de natureza priônica (Figura 10). Já na forma mais comum de demência, a doença de Alzheimer, pode ser vista a redução da amplitude do ritmo dominante, um achado de natureza inespecífica.

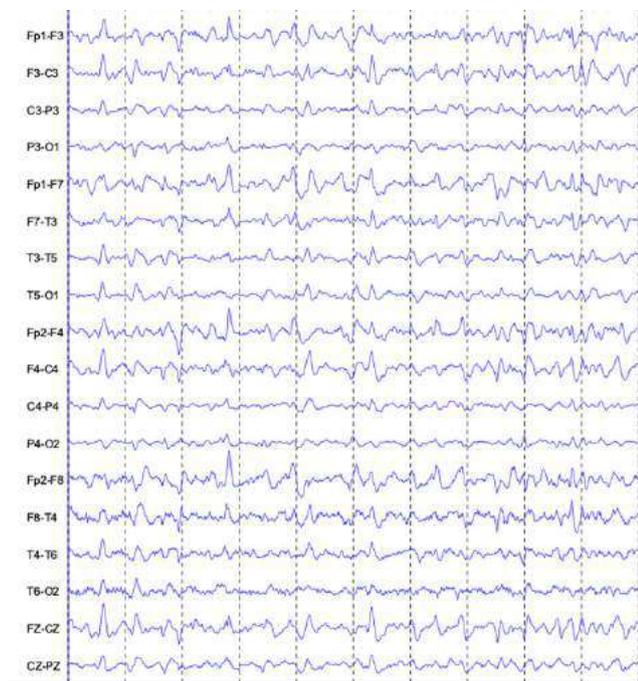



Figura 10 - Ondas trifásicas no EEG em paciente com doença priônica.

Fonte: Os autores, 2021.

## MONITORIZAÇÃO ELETROENCEFALOGRÁFICA TRANSOPERATÓRIA

A monitorização da atividade cerebral por eletrodos de escalpo pode ser utilizada para detectar o sofrimento cerebral durante um procedimento neurocirúrgico no qual seja realizado clampeamento carotídeo. Já a eletrocorticografia é uma modalidade de eletroencefalografia transoperatória bastante útil na definição da extensão de ressecção de zonas irritativas corticais, geralmente nas epilepsias neocorticais[7].

## MONITORIZAÇÃO ELETROENCEFALOGRÁFICA NAS UTIS

A monitorização eletroencefalográfica nas UTIs pode ser feita para a detecção de estado de mal epiléptico não convulsivo, para a definição de morte encefálica (através de metodologia específica descrita abaixo) e para o controle evolutivo de encefalopatias e/ou de sofrimento cerebral, geralmente sob a forma de EEG quantitativo[2].

## EEG NA MORTE CEREBRAL

É importante dizer que a execução técnica do eletroencefalograma da morte cerebral segue padrões completamente distintos daqueles da vigília. Para o devido registro, a Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica faz as seguintes recomendações[8]:

1. colocar sobre o couro cabeludo todos os eletrodos (21 eletrodos), de acordo com o sistema internacional 10-20 de colocação de eletrodos em eletrencefalografia;

2. as impedâncias dos eletrodos devem estar abaixo de 10.000 Ohms, porém acima de 100 Ohms;

3. deve-se testar a integridade de todo o sistema de registro;

4. a distância intereletrodos deve ser no mínimo de 10 cm (usar montagem modificada com maiores distâncias ou com distâncias duplas entre os eletrodos);

5. a sensibilidade deve ser sempre aumentada (de um valor rotineiro de 7 µV/mm) para pelo menos 2 µV/mm durante pelo menos 30 min de registro; fazer o registro da calibração mostrando esse valor máximo da sensibilidade;

6. recomenda-se manter os filtros entre 0,5 a 70Hz;

7. técnicas adicionais de monitoração devem ser empregadas quando necessárias;

8. não deve haver reatividade no EEG a estímulos somato-sensitivos, auditivos ou visuais, mesmo intensos;

9. os registros devem ser feitos por profissionais qualificados;

10. a repetição do EEG somente deve ser efetuada se houver dúvidas clínicas ou dúvidas sobre a existência de inatividade elétrica cerebral (IEC); e

11. registro de variáveis fisiológicas e medicações.

## REFERÊNCIAS


1. Fish BJ. Spehlmann's EEG primer. 3. ed. Amsterdã: Elsevier, 1990.

2. Hirsch LJ, Laroche SM, Gaspard NN, *et al*. American Clinical neurophysicoly Society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version.

3. Beniczky S, Aurlien H, Brogger JC, *et al*. Standardiezed computer-based organizad reporting of EEG: score. Epilepsia. 2013.

4. Niedermeyer E, Lopes da Silva F. Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields. 5a. Ed Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

5. Noachtar S, Binnie C, Ebersole J, Mauguière F, Sakamoto A, Westmoreland B. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form for the EEG findings. The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1999;52:21-41.

6. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM: Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. Epilepsia 1987;28(4):331-4.

7. Jasper HH. The Ten-Twenty Electrode System of the International Federation. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 1958;10:371-375.

8. Luccas FJC, Braga NIO, Silvado CES. Recomendações técnicas da SBNC para Registro do EEG na Suspeita de Morte Encefálica. Arq Neuropsiquiatria, 2018. Recomendações técnicas para o registro do eletrencefalograma (EEG) na suspeita da morte encefálica. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 1998;56(3B):697-702.

# CAPÍTULO 11

## POTENCIAIS EVOCADOS

**Adauri Bueno de Camargo**

**Vanessa Albuquerque Paschoal Aviz Bastos**

### INTRODUÇÃO

Os processos sensoriais ocorrem no sistema nervoso a partir da ativação de vias e grupos de neurônios especializados. Essa ativação acontece decorrente de estímulos específicos como, por exemplo, som, luz, tato, movimento articular, vibrações, entre outros. Os estímulos são detectados por receptores e órgãos especializados que se ativam gerando um fenômeno físico-químico de despolarização de membranas que se propaga por vias específicas e atingem o sistema nervoso central gerando padrões elétricos típicos. Estes padrões tridimensionais são caracterizados por ondas bidimensionais mensuráveis através de sua frequência e duração, se colocarmos eletrodos de registro ao longo das vias ou sobre o escalpo, ou córtex cerebral, ao que chamamos de eletroencefalograma (EEG) e eletrocorticografia (EcoG), respectivamente[1].

O EEG é o registro ao longo do tempo das atividades elétricas geradas por neurônios cerebrais. O registro mostra as atividades corticais cerebrais, sejam as relacionadas com o nível de consciência, como as de processamento sensorial, processamentos cognitivos, de centros de controles vitais e eventuais atividades consideradas aberrantes ou patológicas. Além dos padrões de ondas que caracterizam as oscilações neurais nos registros de rotina do EEG, conseguimos diferenciar e isolar ondas que representam processos controlados por testes provocativos. Para tanto, temos que estimular um dos sistemas sensoriais de forma controlada e marcar o momento do teste. Os testes provocativos com estímulos visuais (*flashes* de luzes) ou sonoros são mais comuns, principalmente para o estudo de epilepsia. Os registros macroscópicos decorrentes desses eventos sensoriais são apontados ao longo do registro de EEG como sendo ondas ou potenciais relacionados a evento (*event-related potentials, ERP*)[2,3].

Em um período qualquer de registro de EEG há eventos elétricos desencadeados por processos sensoriais que ocorrem de forma eventual, repetida e/ou continuada, concomitantemente ou isolados. Isto é, são desencadeados pela percepção sonora e visual do ambiente em que o sujeito examinado se encontra, bem como pela somatossensitiva difusa da pele, pelo tato, da posição do corpo, desconforto postural e mesmo dor. Esses eventos aleatórios e não controlados contribuem para o padrão de registro global, no entanto possuem magnitude insuficiente para que sejam representativos da via geradora ou mesmo caracteristicamente identificados ao longo do registro do EEG de rotina.

A partir desse entendimento, percebeu-se que podemos estimular uma via sensorial de forma intensa o suficiente para recrutarmos uma amostra significativa da via, amplificar as ondas registradas geradas por esses estímulos e, ao mesmo tempo, subtrair digitalmente as demais ondas suscitadas por atividade cerebral não derivada ou relacionada diretamente com aquele estímulo controlado. O registro resultante não mais é simplesmente um eletroencefalograma, mas um padrão de ondas de potenciais eletromagnéticos registrados que reflete a ativação, agora particular e isolada, do sistema sensorial estimulado. Para esse registro reservamos o termo “potencial evocado (PE)”.

## POTENCIAL EVOCADO

Por definição, é o registro de ondas (potenciais) resultantes (evocadas) da despolarização de neurônios biologicamente relacionados em um sistema funcional estimulado de forma controlada.

### Tipos de Potenciais Evocados

As três formas mais comuns de potenciais evocados são o auditivo (PEA), o visual (PEV) e o somatossensitivo (PES). Estes apresentam ondas de morfologias características que permitem que sejam estudadas rotineiramente. Algumas modalidades são derivadas destes três tipos de potenciais, como por exemplo, os potenciais evocados cognitivos por estímulos auditivos ou visuais, potenciais dermatoméricos e o potencial evocado gênito-cerebral e de nervo trigêmeo. Os chamados potenciais evocados motores (PEM), embora usem o termo "potencial evocado", não são registros a partir de estimulação sensorial e nem possuem um componente de registro cerebral. Os PEM se dividem em dois tipos distintos de registros: os de ondas oriundas da contração de unidades motoras (PEM musculares), e os de ondas conduzidas pelos tratos corticospinhais, mas registrados da porção medular do trato apenas (PEM espinhal ou medular, ou onda D). Ambos são respostas evocadas a partir da estimulação das mesmas vias motoras corticospinhais.

### Aspectos técnicos

Alguns pré-requisitos devem ser satisfeitos para o sucesso dos registros de potencias evocados. As bases técnicas e conceitos de neurofisiologia básicos envolvidos nos registros fogem ao escopo deste capítulo, mas são encontrados em outras obras de neurofisiologia[4,5], bem como aqueles pertinentes ao registro de ondas eletromagnéticas[6]. Em linhas gerais, vale salientar que há a necessidade de um grau mínimo tanto de ativação como de sincronização na condução das fibras em uma via para que haja a somatória de despolarizações e gere fenômenos elétricos potentes o suficiente para serem registrados pelos eletrodos e diferenciados do ruído elétrico de fundo.

O estímulo tem que ser eficiente para a ativação da via; há que se levar em conta as suas características (tipo, intensidade, duração, etc) quando se analisa o registro final para considerar se o registro foi adequado. Para seu uso, quer seja clínico ou cirúrgico, se pressupõe o uso de estímulo supra máximo em intensidade para que haja o recrutamento do maior número possível de fibras contribuindo com a resposta analisada. O mesmo critério de estímulo é utilizado para o PEM medular (onda D). Entretanto, para o PEM muscular a intensidade de estímulo deve ser apenas supra limiar[7].

O registro de ondas elétricas depende do campo eletromagnético criado pelos seus geradores e, portanto, do comportamento estacionário ou propagativo dos componentes dessas ondas[1-3]. Os PE são registros de eventos elétricos compostos de ambos os tipos: ondas que se propagam ou se deslocam ao longo da via nervosa e ondas estacionárias que emergem da ativação de "geradores" pós-sinápticos. Gerador é a estrutura responsável pelo evento elétrico registrado. Os geradores podem ser tanto aglomerados axonais como grupos de neurônios que se despolarizam sincronamente a partir da ativação da via pelo estímulo aplicado ou sucessivamente à medida que a via vai sendo ativada (propagação da despolarização axonal e ativação neuronal pós-sináptica). Assim, como um PE é derivado da ativação de uma via, a onda final registrada deve ser a resultante da atividade de mais de um gerador.

Quando há alteração na via, dependendo de quais geradores são afetados, primaria ou secundariamente, vemos distorções de latência e amplitude das ondas. Como os geradores são ativados (ou inibidos) ao longo da via, sua contribuição também pode ser temporal e refletida na morfologia final do registro. A alteração de um gerador pode causar distorção da duração da onda, sua dispersão temporal, ou mesmo a ausência

de componentes específicos do PE considerado normal. O exemplo mais claro para se ilustrar esse conceito é o PEA.

O PEA é o resultado de estimulação intermitente monoaural, mais comumente por cliques, que ativa sequencialmente os diferentes geradores ao longo da via auditiva. O padrão de ondas resultante de geradores presentes espacialmente da cóclea, ponte, mesencéfalo até as áreas associativas está ilustrado na Figura 1: Na prática clínica, o PEA é dividido de acordo com o tempo de aparecimento de suas ondas em PEA de curta, média e longa latência. A sequência das primeiras ondas de curta latência é também conhecida como potencial evocado de tronco cerebral (PEATC), uma vez que seus geradores se estendem da cóclea ao mesencéfalo. Em outros PEs, como o PESS, os padrões de ondas registrados podem se sobrepor ou serem mais ou menos exuberantes na contribuição para com a morfologia do registro final, como observado na Figura 2.

Outro fator que pode influenciar o reconhecimento e a análise do registro final tem relação à montagem dos eletrodos de registro. Alguns dos eventos elétricos resultantes da ativação de estruturas neurológicas podem se propagar pelo corpo. O seu registro pode ser obtido a partir de pontos não necessariamente dentro do sistema nervoso, como por exemplo, na superfície da pele. Fenômeno semelhante ao que ocorre em registro de componentes do eletrocardiograma. As montagens de eletrodos padronizadas em neurofisiologia levam em conta essas características dos geradores e dos campos eletromagnéticos gerados, utilizando-se de eletrodo de registro mais próximo ao gerador para alguns registros (por exemplo, componente cortical do PESS ou em pontos independentes da distância do gerador para outras (por exemplo, componentes subcorticais do PESS e as ondas do PEA), como se observa na Figura 1 e 2B.

Conhecer as vias e as estruturas responsáveis pela geração dos diferentes tipos de PE e seus subcomponentes, bem como a neurofisiologia envolvida, é de importância fundamental para a interpretação correta das ondas registradas quando são utilizados para diagnóstico clínico, como se percebe na Figura 1A. No seu uso intraoperatório, contudo, o conhecimento deve ser ampliado, acrescentando-se o de neuranatomia cirúrgica, das técnicas e manobras operatórias e dos passos cirúrgicos, já que estes acrescentam outros níveis de complexidade na interpretação dinâmica dos registros seriados que se sucedem, em tempo real, durante a monitorização neurofisiológica, como se observa nas Figuras 1C e 2C. Outro exemplo, a Figura 2F mostra registros simultâneos do mesmo PESS permitindo identificação do sulco central que divide as áreas sensitiva e motora no córtex cerebral. Esse conhecimento aplicado também foge ao escopo deste capítulo, mas deve ser estudado[8-10].

## Significância clínica

Inicialmente, acreditou-se que os PEs pudessem expressar linearmente os graus de integridade de função do sistema estimulado. Contudo, seu uso em diagnóstico clínico mostrou-se limitado. Um ponto fundamental para se compreender essa limitação na linearidade entre os potenciais evocados e a clínica do indivíduo testado é lembrar que as funções sensoriais, bem como as motoras, são o resultado de fenômenos de alta complexidade. Essa complexidade advém da integralidade de ativação de diferentes vias participantes de um sistema e as circunstâncias no momento da sua ativação. A expressão clínica funcional é a expressão de processos em diversos níveis no espaço-tempo de um sistema biológico. Já o potencial evocado é o registro da resposta elétrica de apenas uma parte do sistema neurofuncional naquele momento da estimulação, artificial e controlada. Essa resposta e seu registro dependem da interação de múltiplos fatores no momento em que são gerados: a(s) montagem(s) de eletrodos de registro; as características do estímulo, como, por exemplo, sua eficiência, tipo, intensidade, duração e frequência; o aporte de fibras disponíveis e recrutadas, bem como a capacidade de condução

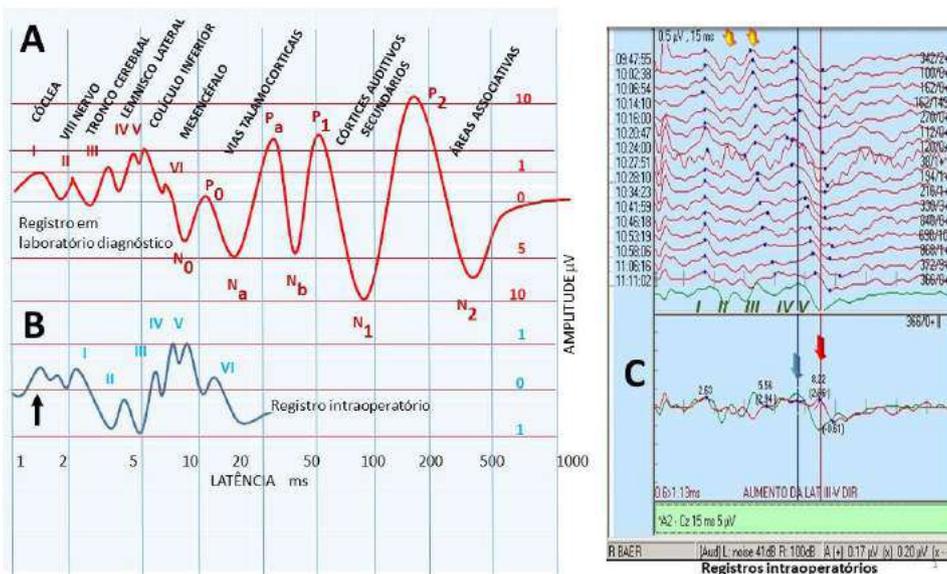



Figura 1 – Potencial evocado auditivo (PEA): Em **A,** observa-se a sequência de ondas geradas pela estimulação intermitente monoaural (cliques) dos diferentes geradores, espacialmente em série, ao longo da via auditiva. Em **B,** observa-se um segmento de registro de ondas de curta latência, o PEA de tronco cerebral (PEA-TC) usado em audiometria e em registros intraoperatório para monitorização neurofisiológica. Em **C,** a cascata de registros ao longo do tempo cirúrgico evidencia a perda de definição das ondas II e III (setas amarelas) e o aumento de latência da onda V a partir do registro de 10:28:10 (horários na coluna da esquerda). As setas azul, no registro inicial em verde, e vermelha, no registro final em vermelho, apontam para a onda V do PEA-TC.

Fonte: Os autores, 2021.

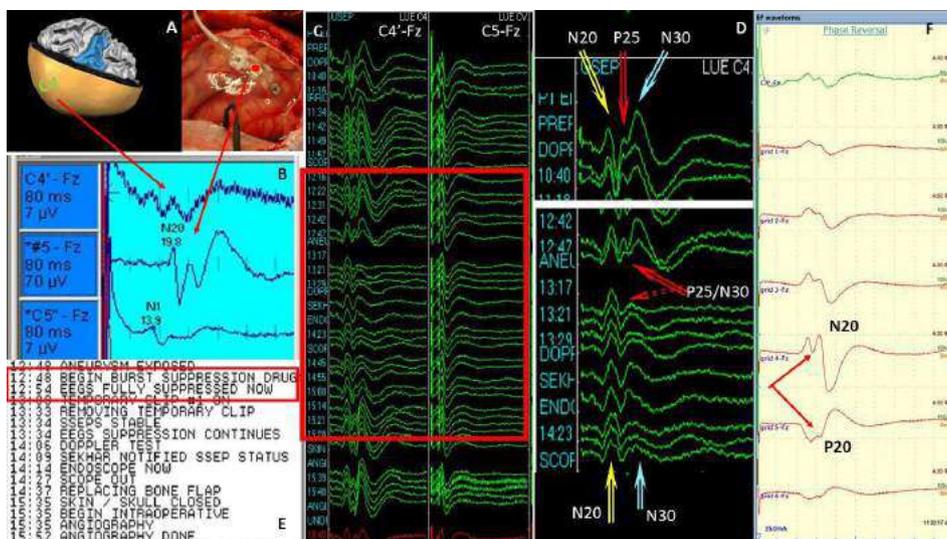



Figura 2 – Potencial evocado somatossensitivo (PESS) de nervo mediano esquerdo em punho em diferentes equipamentos: Em **A,** a representação esquemática do ponto de registro C4', do sistema internacional 10-20 de EEG, e fotografia de estria de eletrodos para registros intraoperatórios colocada sobre o córtex cerebral. Ambas as setas vermelhas de **A** apontam para respectivos registros. Em **B**, o mesmo PESS é visto em registros simultaneos, a partir de diferentes montagens: C4'-Fz eletrodo ativo em escalpo, #5-Fz ativo em estria cortical e C5'-Fz ativo em região cervical. Observe a amplitude muito maior do registro cortical (70uV) em comparação com o do escalpo (7uV). Em **C**, **D**, e **E** registros intraoperatórios durante monitoração de cirurgia para clipagem de aneurisma mostram a perda de alguns componentes da onda e de amplitude em registros subsequentes de PESS. A alteração é coincidente com o periodo de supressão cortical no EEG induzida por manipulação anestésica durante parte crítica da cirurgia (em realce no retângulo vermelho). No detalhe, em **D**, os registros são ampliados para se melhor observar a redução da amplitude dos componentes N20 e N30 e a mudança de morfologia com perda do pico negativo (setas vermelhas vazadas) entre P25-N30. Em **F,** observa-se série de registros simultâneos realizados com eletrodos no escalpo (C4'-Fz, em verde, ao topo) e com estria de eletrodos cortical cerebral (em vermelho). As setas vermelhas apontam para a reversão de fase N20, no registro #4-Fz, para P20, no #5-Fz, indicando a transição funcional cortical cerebral das áreas pós-central (#1 a #4) para pré-central (#5 e #6).

Fonte: Os autores, 2021.

da via no momento do estímulo. Estes dois últimos (aporte e neurocondução) dependem do estado físico da via bem como da base biológica no momento da estimulação. A presença de alterações ao longo da via, tanto as físicas e mecânicas como as biológicas podem ter impacto funcional. O estado físico se refere à integridade axonal e de mielinização. A base biológica é a que possibilita a neurocondução e denota principalmente o ambiente metabólico. Este dependente da perfusão sanguínea e do aporte eletrolítico e energético. Alterações como as decorrentes, por exemplo, de fenômenos inflamatórios têm papel primário (por exemplo, metabólico, como é visto no trauma agudo), bem como secundário (quando causa edema e/ou se resolve deixando tecido cicatricial). Estiramentos ou compressões nervosas podem ocorrer decorrentes de um processo agudo (edema cerebral peri-tumoral afetando a cápsula interna) ou concomitantemente (exemplo, uma luxação de nervo ulnar no cotovelo em um paciente com multineuropatia diabética). Fenômenos relacionados à inflamação podem tanto desencadear como potencializar os efeitos ao sistema nervoso de trauma mecânico e determinar bloqueio funcional de neurocondução.

O potencial evocado visual (PEV) talvez seja o melhor exemplo para se ilustrar esses conceitos: o PEV é uma sequência de ondas mais bem registrada por montagens sobre a região occipital. É evocado por estimulação visual ou com um padrão reverso (PR, tipo tabuleiro de xadrez) apresentado ao indivíduo testado em um monitor de vídeo, ou através de *flashes* repetidos de luz aplicados com óculos específicos para esse fim. A qualidade das respostas registradas depende do tipo de estímulo (PR ou *flash*), do ângulo, da intensidade (luminosidade), e da cor da fonte de luz, da frequência de aplicação do estímulo, bem como da presença de artefatos e ruídos de linha de fundo que possam contaminar (e confundir) a interpretação dos registros. Mesmo que as dificuldades técnicas primárias sejam controladas em uma rotina adequada, ainda há variáveis individuais, muitas não administráveis, tais como a acuidade visual, nível de atenção (ao PR), presença de patologias oculares (por exemplo, catarata ou glaucoma) e outros impedimentos à chegada apropriada do estímulo ao nervo óptico e sua condução pela via.

Uma vez atingidos os níveis técnicos ótimos para o registro, as respostas evocadas coletadas não indicam se a visão do sujeito testado está presente, se é percebida em todos os quadrantes e com que qualidade e acuidade. Essa dissociação existe porque a expressão clínica da função visão não é simplesmente a resultante da ativação das vias óculo-occipito-corticais (origem do potencial evocado visual), mas sua ativação interconectada com múltiplas vias integradas (por exemplo, a via ventral – “o que é visto” – e a via dorsal – “quando e como é visto”) e a cognição final desse processamento[11]. Isso posto, o PEV pode ser um bom indicador para se avaliar a integridade do segmento inicial da via responsável pela visão. Sua aplicação em oftalmologia e neurologia para se diagnosticar neurite óptica é bem indicada e um bom exemplo de seu uso coadjuvante clínico[12,13]. Já seu uso em monitorização intracirúrgica é limitado pela sua falta de correlação linear com a visão.

Uma vez entendidos os graus de alcance e de limitação (do valor) dos registros, os potenciais evocados passaram a ter aplicações hoje consagradas baseados em sua especificidade e sensibilidade, tanto para diagnóstico e acompanhamento em cenários clínicos, bem como coadjuvante cirúrgico. Seu uso hoje é maior em neuroftalmologia, audiologia, neuropsicologia e no monitoramento intraoperatório.

O uso dos PEs para diagnóstico clínico tem sido progressivamente abandonado, tanto pela sua limitada aplicabilidade como pelo fato de que os métodos de imagem e laboratoriais têm se mostrado mais específicos e informativos. Por outro lado, o seu uso intraoperatório para a monitoramento de cirurgias que colocam o sistema nervoso em risco tem sido crescente e tido mais aceitação nos últimos 20 anos. Os PE se juntam às demais técnicas neurofisiológicas intraoperatórias (TNFIO), como os

registros de EEG e EcoG, eletromiografia (EMG) e métodos de estudo de neurocondução, ampliando o arsenal neurofisiológico disponível[3,8,14]. O seu uso apropriado pode proporcionar diminuição da morbidade intraoperatória, melhoria dos resultados cirúrgicos e ampliação do espectro de lesões passíveis de tratamento. Além disso, o emprego das TNFIO pelo cirurgião, bem como da monitorização neurofisiológica intraoperatória (MNIO) realizada pelo neurofisiologista, tem contribuído no aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas e no refinamento do prognóstico[13-16] por permitir que decisões mais adequadas para a preservação funcional sejam tomadas ainda no transcurso da cirurgia.

O cirurgião é o ator principal no ato operatório e demanda dele a aplicabilidade construtiva da informação neurofisiológica trazida pelas TNFIO. Apesar da formação dos cirurgiões ser fundamentalmente anatômica e privilegiar os métodos de imagem, são atualmente os profissionais que mais se utilizam dos PEs ao se depararem com desafios concretos a serem vencidos no centro cirúrgico quanto à preservação neurofuncional. O aperfeiçoamento das ferramentas de imagens funcionais, dos recursos de imagem disponíveis na sala cirúrgica (angiografia, fluoroscopia, tomografia e ressonância magnética intracirúrgicas) e da neuronavegação ainda não são suficientes para suprir o cirurgião com informações em tempo real, sobre a preservação funcional dos diversos sistemas neurológicos durante as abordagens e ressecções cirúrgicas. Muitas das técnicas neurofisiológicas foram incorporadas à técnica cirúrgica e automatizadas para uso intermitente, em várias etapas da cirurgia, para fornecer atualizações constantes e dinâmicas, por exemplo, o mapeamento de estruturas no campo cirúrgico, na identificação de nervos, de vias, ou de atividade cortical cerebral[8,17-19]. Novos desafios e avanços passaram a ser apresentados pelos cirurgiões aos neurofisiologistas à medida que as opções de tratamento cirúrgico para lesões que comprometem o sistema nervoso aumentaram com o refinamento do diagnóstico. Muitas lesões inoperáveis em centros menores passaram a ter abordagens terapêuticas novas nos centros onde as TNFIO são presentes[8-10,15].

Apesar da falta de linearidade dos registros com o grau de função clínica (como discutido anteriormente), os PEs podem mostrar boa correlação com o quadro clínico neurológico pré e pós-operatório, quando se acompanha sua estabilidade e se analisa os padrões e grau de flutuação de eventuais alterações durante sua monitoração intraoperatória. A presença de um registro de PE dentro de parâmetros pré-estabelecidos representa a “permeabilidade” da via estudada e a sua capacidade para levar a cabo a função tal qual documentada no momento de início do procedimento cirúrgico. Sua manutenção no transcorrer intraoperatório indica que a via não sofreu alterações significantes. Quando alterada, dentro de limites pré-estabelecidos e apesar de não se conseguir determinar o quanto da função está preservada, permite afirmar que há ainda certo grau estrutural do sistema que permite que aquela função seja expressa. O melhor exemplo talvez seja a persistência de potenciais motores (dentro de parâmetros aceitáveis) ao final de uma ressecção de um tumor adjacente à área motora, ou outro intramedular.

A presença dos PEMs indica que o trato corticoespinhal (base dos PEMs) está conduzindo, e, portanto, capaz de sustentar movimentação voluntária. Contudo, é impossível somente com base na sua presença, indicar o grau de força, resistência, tono muscular durante atos voluntários, ou outros qualificativos da função motora, já que estes dependem de vias paralelas ao trato corticoespinhal e que não são avaliadas pelos PEMs. O paciente que acorda plégico de uma cirurgia onde os PEMs estavam presentes (embora alterados) ao final do procedimento, excluídos erros técnicos, tem um indicador de preservação da sua capacidade de movimento e um prognóstico favorável à sua reabilitação. Se há perda dos PEMs, sua chance de recuperação é incerta. Essa correlação, ainda que

possa parecer grosseira, permite que o cirurgião mude sua estratégia ou interrompa um procedimento de acordo com os primeiros sinais de alteração dos PEs, visando um resultado funcional mais favorável. Quando a perda é súbita e inevitável, agora em seu papel documental, os PEs permitem um aprimoramento técnico para futuros pacientes, permitindo entender o momento da ocorrência de uma lesão.

O entendimento de que as funções neurológicas são como uma sinfonia orquestrada por vários componentes de um sistema através do aporte de diferentes grupos de vias e fibras contribuintes, em diferentes tempos, permite considerar as nuances de variações de respostas de PEs e das expressões clínicas dentro de um conceito de reserva neurológica. Nem toda a totalidade de fibras e vias de um sistema funcional participam o tempo todo na geração de um PE e nem na expressão clínica de uma função qualquer. Os seus recrutamentos são intermitentes e alternantes. Quanto mais disponíveis para serem ativadas, mais íntegra será a expressão clínica e mais próximos do normal serão os PEs. Dessa forma, funções clínicas podem estar aparentemente normais até que sejam testadas adequadamente e, só então, alterações não mencionadas ou mesmo percebidas pelo paciente podem ser identificadas. Outras vezes, o sistema está em seu limite, ainda capaz de uma expressão clínica normal, mas com a progressão da patologia ou quando submetidas à situação de sobrecarga (estresse) perderá essa capacidade (alterações subclínicas). Não raramente, essas alterações são detectadas nos registros basais iniciais de referência no momento anterior à incisão cirúrgica: retardos de latências de respostas motoras, sensitivas ou auditivas; assimetrias morfológicas das respostas sensitivas ou do limiar de excitabilidade aumentado (para o registro de respostas) para um ou vários dos diversos potenciais evocados, quando se comparam às respostas entre os dois lados do corpo ou com o padrão para diagnóstico clínico. Isso pode acontecer apesar de não existirem alterações clinicamente aparentes, por que a “reserva neurológica funcional” está reduzida (talvez, ainda mais) pelos efeitos fisiológicos das drogas utilizadas na anestesia.

Apesar disso, os registros basais não têm valor diagnóstico absoluto e não devem ser utilizados para tanto, mas apenas como referência para se determinar a monitorabilidade (e o seu grau) da via testada e para parâmetro de eventuais alterações no decorrer da cirurgia. A avaliação neurofisiológica diagnóstica prévia à cirurgia, embora não seja fundamental para a MNFIO, pode auxiliar no uso de algumas das metodologias e em questões médico-legais como item documental pré-operatório de déficits existentes[20-24].

O respaldo por estudos imparciais, multicêntricos randomizados para o uso dos PEs em ambiente cirúrgico, e mesmo dos protocolos complexos de MNIO, todavia são escassos. Isso pode deixar o clínico e o cirurgião receosos. Principalmente quando o método é alvo de ataques por profissionais que tiveram maus resultados ou de fontes pagadoras que visam minimizar o gasto com procedimentos complexos. A escassez daqueles estudos se deve a vários motivos, mas principalmente por questões ético-legais na restrição à oferta de procedimentos (duplo-cego) que são aceitos como trazendo benefícios.

Até há cerca de uma década, o número de publicações sobre o uso de NFIO era muito restrito. Nos últimos anos, observou-se um crescimento importante de publicações por diversos centros. Contudo, deve-se refletir sobre o critério de frequência com que as técnicas e resultados são publicados. A análise da genealogia das publicações pode mostrar que elas convergem para poucos Centros ou grupos de estudiosos. Isso pode ter um efeito de mera reafirmação decorrentes de pensamentos que passam a ser aceitos pela repetição e não por efetividade metodológica ou, ainda mesmo, totalmente corretos. Esse fato, na verdade, tem efeito paradoxal limitante na expansão e resolução de questões técnicas e questionamentos saudáveis que possam trazer a ampliação da aquisição do conhecimento e à percepção limitante do uso dos

PEs. Daí a necessidade do cirurgião aprofundar seu conhecimento em neurofisiologia colocando teorias e metodologias em prática e à prova. O cirurgião e o neurofisiologista devem guiar um ao outro para esse exercício. Os resultados devem ser discutidos, buscando correlacioná-los com os pós-operatórios, fortalecendo o senso crítico da equipe, cooperando com o progresso da especialidade e o maior alcance dos PEs na neuromonitorização. Essa dinâmica proporciona maior segurança do paciente e melhores resultados cirúrgicos.

## Critérios de análise e correlações

A parte mais importante na análise do registro de um padrão de ondas de um PE é o reconhecimento de sua morfologia, a qual é característica em cada uma das modalidades e sua reprodutibilidade em registros sequenciais. Só a partir do reconhecimento morfológico das ondas registradas e sua reprodutibilidade é que determinamos que aquele registro não é um artefato ou ruído de fundo e podemos iniciar a análise da onda propriamente dita. A análise principal rotineira é feita em base das latências dos picos e vales (deflexões negativas e positivas) das ondas e sua amplitude de pico a pico. Como discutido anteriormente, vários fatores devem ser observados durante a análise, tais como aqueles inerentes às técnicas de estimulação e registro utilizadas, qualidade dos registros, patologias existentes, desvios da homeostase, outras alterações dinâmicas (por exemplo, atenção no monitor de PEV, posicionamento do membro em PESS de nervo ulnar, etc.), nível de relaxamento e consciência, entre outros. Esse grau de complexidade que se sobrepõe ao reconhecimento básico do padrão de ondas do PE se reflete no seu uso adequado, tanto clínico como intraoperatório. Não é de se estranhar que seu uso clínico "popular" seja extremamente limitado e advogado mais por neurofisiologistas experientes. O mesmo observa-se no seu uso intraoperatório. Quando o monitorizador (médico, especializado ou não, ou “técnico”) falha na realização do registro pertinente ao tempo cirúrgico e/ou com sua análise objetiva, acurada e dinâmica, pode parecer que a falha é do método.

O cirurgião tem que entender precisamente quais informações pode obter e quando as solicitar bem como compreender de forma precisa as alterações dos registros que lhe são comunicadas pelo neurofisiologista[8,24-26] para que medidas pertinentes sejam tomadas. Para tanto, há a necessidade imperiosa de que tanto o neurofisiologista quanto o cirurgião tenham treinamento e desenvolvam experiência no uso das TNFIO. A não observância dessa condição está por trás da maioria dos chamados “maus resultados”.

Uma vez que a NFIO influencia especificamente o índice de morbidade neurológica intracirúrgica e o pós-operatório, pode haver uma falsa sensação de segurança e, paradoxalmente, aumentar o índice de morbidade quando mal empregada. Assim, o emprego inadequado de PEs e as demais técnicas neurofisiológicas na monitoração intraoperatória podem ser tão ou mais prejudiciais que a ausência do seu uso.

De maneira geral, o baixo índice de morbidade intraoperatória está diretamente ligado à patologia de base, à competência da equipe cirúrgica na curva de aprendizado-experiência e à técnica (abordagem) operatória escolhida. A informação funcional fornecida pelas TNFIO não diminui os riscos intrínsecos de um procedimento cirúrgico, mas definitivamente contribui para a maior segurança deste e para a limitação de prejuízos funcionais inevitáveis quando apropriadamente empregada ao longo da cirurgia. Esses dois conceitos, risco e segurança, devem ser claros para a equipe cirúrgica e para o paciente quando apresentado à possibilidade desses recursos neurofisiológicos.

Sempre que se observam maus resultados cirúrgicos relacionados à via monitorada, o neurofisiologista deve proceder a uma revisão crítica do procedimento para a devida adequação dos protocolos utilizados, promover ações corretivas plausíveis, e/ou a educação continuada da equipe quanto aos limites das técnicas empregadas[27-29], através de discussão com a equipe cirúrgica

(cirurgião e anestesista) para melhoria contínua da segurança do paciente e resultados cirúrgicos.

Qualquer metodologia propedêutica que demande alta complexidade em sua execução e análise está fadada a ter seu uso limitado até que o conhecimento tenha sido democratizado e o treinamento técnico de excelência se torne a norma. Vemos isso acontecer com testes laboratoriais e de imagem, com procedimentos endoscópicos e endovasculares. O uso relativamente restrito dos PEs e sua credibilidade colocada em questão por falta de conhecimento sobre o método e a consequente baixa demanda contribuem para um ciclo vicioso de baixos investimentos, tanto financeiros e tecnológicos para o aprimoramento de equipamentos e insumos, como humanos em formação adequada de profissionais aptos ao uso ótimo dessas metodologias funcionais.

No Brasil, os baixos valores de remuneração associados a limitações na regulamentação na área de atuação médica permitem que os PEs e a MNIO sejam oferecidos por profissionais sem formação verificável, ou “independente”, ou por autodidatas, ou com períodos variáveis subótimos de estágios de observação de profissionais em serviços terceiros. Com o passar do tempo, o examinador e/ou o monitorizador de formação independente podem ter adquirido uma percepção simplificada da metodologia e se tornar bastante confiante, sem estar consciente de erros ou percalços, tanto técnicos como de aplicação clínica. São exatamente essas circunstâncias que acarretam vícios e conceitos equivocados, levando a resultados desfavoráveis, à aparente dissociação dos registros com a clínica e à percepção ou sentimento, tanto pelo clínico, no uso diagnóstico, como pelo cirurgião, no uso da MNIO de que as metodologias são muito limitadas ou não confiáveis. Contudo, a carência de profissionais bem capacitados não deve ser fator limitante, mas sim, fonte de estímulos para que se invista na formação e na construção de experiência[8,30,31].

## CONCLUSÃO

Muito tempo e conhecimento foram necessários para vermos os potenciais evocados como ferramenta adjuvante útil, tanto no diagnóstico clínico como no tratamento cirúrgico de patologias que comprometem o sistema nervoso.

Decorreram séculos, desde que Galvani descreveu a “eletricidade animal”[32,33] e mais de um século desde as observações de Caton[34] sobre alterações elétricas no cérebro de animais decorrentes de estimulação sensorial e atividade motora. Quase 100 anos após o primeiro EEG por Berger[35] e quase 70 anos após Penfield[36] publicar seus trabalhos em estimulação cortical e todos os estudos de padrões de ondas cerebrais foram necessários para nos conduzir até as metodologias de estudo neurofisiológico de PEs. Essas metodologias para o registro de PEs variam com as modalidades de estimulação e via neurológica estudada, em testes para estudo diagnóstico, de investigação e de seguimento, em protocolos clínicos e cirúrgicos.

Embora os testes neurofisiológicos e o embasamento teórico sejam os mesmos, as técnicas e normatizações são distintas nos vários cenários e ambientes. O conhecimento neuroanatômico e a familiarização com técnicas e abordagens cirúrgicas são de extrema importância para o uso adequado das ferramentas neurofisiológicas, incluindo-se os PEs, em ambiente cirúrgico.

O profissional envolvido com o uso de PEs para a neuromonitoração necessita mais que expertise clínica. Deve se dedicar à NFIO de forma integral, desenvolver a agilidade e dinamismo requeridos nas áreas cirúrgicas em foco e aguçar o senso de pesquisa para melhor se adaptar às necessidades da área.

Como acontece com qualquer técnica de escopo circunscrito, sempre há certa lentidão na disseminação, e apreensão na implementação e no uso dos PEs. Novos empregos de não-tão-novas metodologias aparecem com a sofisticação tecnológica e a democratização do conhecimento fundamental.

Esse processo requer ajustes, adaptação através da experiência e o despertar do interesse tanto nas áreas clínica como cirúrgica. Em especial no uso de PEs em protocolos intraoperatórios, o relativo pequeno esforço que se requer para sua utilização adequada, assim como de todas outras ferramentas neurofisiológicas existentes, é compensado, em muito, pela segurança disponibilizada ao paciente e ao cirurgião, particularmente nos momentos de tomada de decisões durante a cirurgia.

A nossa experiência coincide com o que outros centros têm mostrado: o uso clínico dos PEs tem indicações bastante específicas e permitem seguimento clínico-funcional. Seu uso intraoperatório é considerado indispensável para muitos procedimentos uma vez que a equipe cirúrgica (cirurgião, anestesista e neurofisiologista) domine o uso das metodologias e sinta-se mais confortável com as ferramentas neurofisiológicas, compartilhando os avanços atingidos em Neurocirurgia, Neurofisiologia e Anestesia. A adequada utilização dos potenciais evocados na neurofisiologia intraoperatória constitui um avanço valioso dentro das diretrizes da medicina possibilitando procedimentos minimamente invasivos e maximamente monitorados. Seu emprego é importante na redução da morbidade intracirúrgica e aumento da eficiência terapêutica e maior segurança do paciente.

## REFERÊNCIAS


1- Olejniczak P. Neurophysiologic basis of EEG. J Clin Neurophysiol. 2006;23(3):186-189.

2- Helfrich RF, Knight RT. Cognitive neurophysiology: Event-related potentials. In: Levin KH, Chauvel P, eds. Handbook of Clinical Neurology,vol. 160 3rd edition. Amsterdã; 2019. p. 543-558.

3- Guérit JM, Amantini A, Amodio P, *et al*. Consensus on the use of neurophysiological tests in the intensive care unit (ICU): electroencephalogram (EEG), evoked potentials (EP), and electroneuromyography (ENMG). Neurophysiol Clin. 2009;39(2):71-83.

4- Nuwer MR. Fundamentals of evoked potentials and common clinical applications today. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1998;106(2):142-148.

5- Kraft GH, Aminoff MJ, Baran EM, Litchy WJ, Stolov WC. Somatosensory evoked potentials: clinical uses. AAEM Somatosensory Evoked Potentials Subcommittee. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Muscle Nerve. 1998;21(2):252-258.

6- Butcher G. Tour of the Electromagnetic Spectrum, National Aeronautics and Space Administration, U.S. National Aeronautics and Space Administration. 2011.

7- MacDonald DB, Skinner S, Shils J, Yingling C. Intraoperative motor evoked potential monitoring-A position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. Clinical Neurophys 2013;124(12):2291-2316.

8- Bueno de Camargo A. Monitorização Neurofisiológica Intraoperatória. In: Pinto LC (ed). Neurofisiologia Clínica -Princípios Básicos e Aplicações. 2ª edição. São Paulo: Editora Atheneu.

9- Nuwer M. Intraoperative Monitoring of Neural Function: Handbook of Clinical Neurophysiology. Elsevier; 2008.

10- Simon MV. Intraoperative neurophysiology a comprehensive guide to monitoring and mapping. 2nd ed. USA: Demos Medical Publishing-Springer; 2019.

11- Creel DJ. Visually evoked potentials. Handb Clin Neurol. 2019;160:501-522.

12- Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2000;54(9):1720-1725.

13- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, *et al*. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69(2):292-302.

14- Hussain AM. A practical approach to neurophysiologic intraoperative monitoring, 2nd ed. New York: Demos Medical Publishing; 2015.

15- Deletis V, Bueno De Camargo A. Interventional neurophysiological mapping during spinal cord procedures. Stereotact Funct Neurosurg. 2001;77(1-4):25-8.

16- Deletis V, Shils J. Neurophysiology in Neurosurgery – a modern intraoperative approach. New York: Academic Press; 2002.

17- Szelényi A, Bueno de Camargo A, Flamm E, Deletis V. Neurophysiological criteria for intraoperative prediction of pure motor hemiplegia during aneurysm surgery. Case report. J Neurosurg. 2003;99(3):575-578.

18- Tian NF, Huang QS, Zhou P, *et al*. Pedicle screw insertion accuracy with different assisted methods: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. Eur Spine J. 2011;20(6):846-859.

19- Szelényi A, Kothbauer K, de Camargo AB, Langer D, Flamm ES, Deletis V. Motor evoked potential monitoring during cerebral aneurysm surgery: technical aspects and comparison of transcranial and direct cortical stimulation. Neurosurgery. 2005;57(4):331-338.

20- Pisanu A, Porceddu G, Podda M, Cois A, Uccheddu A. Systematic review with meta-analysis of studies comparing intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves versus visualization alone during thyroidectomy. J Surg Res. 2014;188(1):152-161.

21- Sand T, Kvaløy MB, Wader T, Hovdal H. Evoked potential tests in clinical diagnosis. Tidsskr Nor Laegeforen. 2013;133(9):960-965.

22- Sawamura Y, de Tribolet N. Can we cure gliomas? Limitations of treatment including surgery. In: Crockard A, Hayward R, Hoff TJ (eds). Neurosurgery: the scientific basis of clinical practice, 3rd ed. Blackwell Science; 2000. p. 621.

23- Kimura J. Facts, fallacies, and fancies of nerve conduction studies: twenty-first annual Edward H. Lambert Lecture. Muscle Nerve. 1997;20(7):777-87.

24- Tankisi H, Pugdahl K, Fuglsang-Frederiksen A, *et al*. Pathophysiology inferred from electrodiagnostic nerve tests and classification of polyneuropathies. Suggested guidelines. Clin Neurophysiol. 2005l;116(7):1571-1580.

25- May DM, Jones SJ, Crockard HA. Somatosensory evoked potential monitoring in cervical surgery: identification of pre- and intraoperative risk factors associated with neurological deterioration. J Neurosurg. 1996;85(4):566-573.

26- Novak K, Widhalm G, de Camargo AB, *et al*. The value of intraoperative motor evoked potential monitoring during surgical intervention for thoracic idiopathic spinal cord herniation. J Neurosurg Spine. 2012;16(2):114-126.

27- Szelényi A, Bueno de Camargo A, Deletis V. Neurophysiological evaluation of the corticospinal tract by D-wave recordings in young children. Childs Nerv Syst. 2003;19(1):30-34.

28- Journée HL, Shils J, Bueno de Camargo A, Novak K, Deletis V. Failure of Digitimer's D-185 transcranial stimulator to deliver declared stimulus parameters. Clin Neurophysiol. 2003;114(12):2497-2498.

29- Szelényi A, Kothbauer K, de Camargo AB, Langer D, Flamm ES, Deletis V. Motor evoked potential monitoring during cerebral aneurysm surgery: technical aspects and comparison of transcranial and direct cortical stimulation. Neurosurgery. 2005;57(4):331-338.

30- Sala F, Palandri G, Basso E, *et al*. Motor evoked potential monitoring improves outcome after surgery for intramedullary spinal cord tumors: a historical control study. Neurosurgery. 2006;58(6):1129-1143.

31- Skinner S, Holdefer R, McAuliffe JJ, Sala F. Medical Error Avoidance in Intraoperative Neurophysiological Monitoring: The Communication Imperative. J Clin Neurophysiol. 2017;34(6):477-483.

32- Piccolino M. Luigi Galvani's path to animal electricity. C R Biol. 2006;329(5-6):303-318.

33- Finger S, Piccolino M, Stahnisch FW. Alexander von Humboldt: galvanism, animal electricity, and self-experimentation part 1: formative years, naturphilosophie, and galvanism. J Hist Neurosci. 2013;22(3):225-260.

34- Spillane JD. A memorable decade in the history of neurology 1874-84--II. Br Med J. 1974;4(5947):757-759.

35- Walter WG. Critical Review: The Technique And Application Of Electro-Encephalography. J Neurol Psychiatry. 1938;1(4):359-385.

36- Penfield W, Erickson T, Tarlov I. Relation of intracranial tumors and symptomatic epilepsy. Arch Neurol Psychiatry. 1940;44:300–315.

# CAPÍTULO 12

## LINGUAGEM – DISTÚRBIOS DA FALA

**André Simis**

### INTRODUÇÃO

Linguagem é a capacidade do ser humano de se comunicar através de símbolos[1].

Afasia é a perda da habilidade de produzir e/ou entender a linguagem[2].

Paul Broca descreveu, em 1861, um paciente com perda da fala e com uma lesão no giro frontal inferior esquerdo. Carl Wernicke relatou, em 1874, uma área localizada no giro temporal superior relacionada à dificuldade em compreensão da linguagem, porém mantendo o discurso fluente[3].

Wernicke postulou a existência de uma via conectando essas duas áreas, cuja lesão causaria uma afasia caracterizada pela compreensão normal da linguagem e fala fluente, porém incapacitando de se repetir o que foi escutado naquele mesmo momento. Burdach já havia descrito uma via que conectava o lobo frontal inferior com o lobo temporal superior, sendo posteriormente confirmada e denominada por Dejerine de fascículo arqueado de Burdach. O Fascículo arqueado conectaria as atividades das áreas de Wernicke (receptora) e Broca (efetuadora) permitindo a compreensão, o processamento e a expressão linguística[4].

Posteriormente Geschwind teorizou um modelo de linguagem com maior ênfase às conexões do giro angular, modelo conhecido como Wernicke-Geschwind[3-5].

O avanço das técnicas de neuroimagem com as tractografias por *diffusion tensor imaging* (DTI) permitiu o estudo detalhado dos fascículos e fibras de associação. Foi possível descobrir que o fascículo arqueado é mais complexo do que descrito anteriormente, apresentando um segmento longo que liga a área de Broca com a área de Wernicke e uma via indireta consistindo em segmentos anterior e posterior conectando o lóbulo parietal inferior (território de Geschwind) aos territórios de Broca e Wernicke respectivamente[3,4].

Os estudos confirmaram que a afasia de condução de Wernicke poderia ocorrer em lesões restritas aos tratos de substância branca. Por outro lado, as afasias de condução formam grupos heterogêneos de sintomas de acordo com o segmento afetado do fascículo arqueado, ao contrário do que afirmava Wernicke[4].

As técnicas de estimulação cortical também demonstraram que existe uma grande variabilidade individual na localização das principais áreas de linguagem, sendo impossível de se prever a localização de maneira pré-operatória[6].

Além disso, outras regiões como o cerebelo, tálamo e núcleos da base parecem desempenhar um papel na elaboração da linguagem. A estimulação talâmica pode produzir anomia, erros de repetição e alteração da memória verbal. O papel dos núcleos da base parece estar ligado ao planejamento do momento liberação das palavras dentro de um discurso[6].

### ANATOMIA

O modelo clássico de organização anatômica da linguagem se dá por uma rede localizada no entorno da fissura silviana no hemisfério dominante, mais comumente o esquerdo (Figura 1A).

Os centros da linguagem clássicos são as áreas de Wernicke e Broca.

A área de Broca está localizada no giro frontal inferior, no hemisfério dominante, nas *pars* triangular e opercular, correspondendo à área 44 e parte da área 45 de Broadmann[7]. Ela está relacionada aos aspectos motores da linguagem, sendo a via de saída dos comandos da linguagem. Entretanto, estudos recentes de tractografia mostram que o território de Broca pode abranger uma área mais extensa incluindo parte posterior do giro frontal médio e do giro pré-central (Figura 1B)[3].

A área de Wernicke se encontra na porção posterior do giro temporal superior ou área 22 de Broadmann do hemisfério dominante. Recebe informações do córtex auditivo e de conexões corticais que darão significado às palavras. Esta área está relacionada com a percepção da linguagem, sendo uma das portas de entrada das informações relacionadas à linguagem. Estudos de tractografia demonstraram que o território de Wernicke pode incluir também a porção posterior do giro temporal médio (Figura 1B)[3].

Evidências sugerem que as áreas de Wernicke e Broca são formadas por pequenas subáreas corticais responsáveis por diferentes aspectos da linguagem[3].

O lobo parietal inferior também apresenta importante papel na linguagem. O giro angular, tem funções no processamento da linguagem e papel na linguagem escrita e está localizado anteriormente às áreas receptivas visuais. O giro supramarginal localizado entre os centros auditivo e visual e o lobo temporal inferior parece desempenhar um papel integrando as informações visuais e auditivas. O lobo parietal inferior ou território de Geschwind está densamente conectado com importantes regiões de linguagem através das vias indiretas do fascículo arqueado (Figura 1C)[3,4].

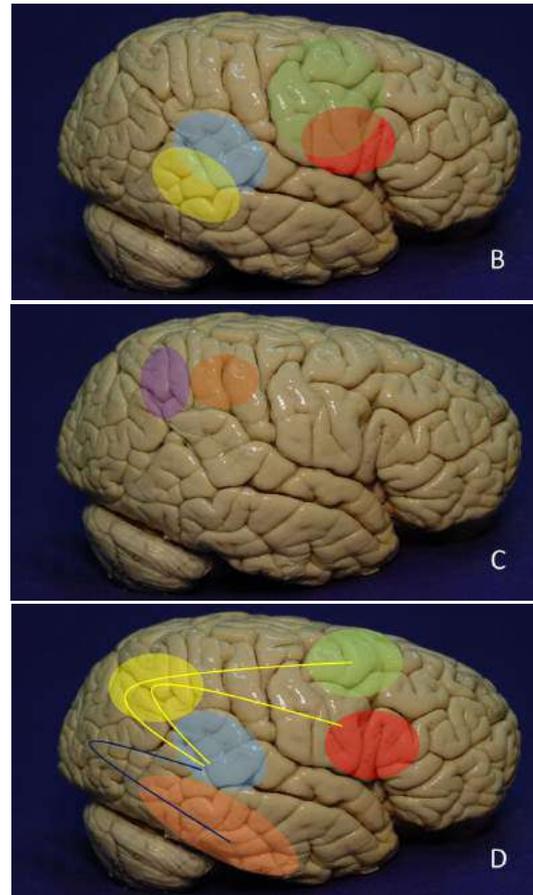
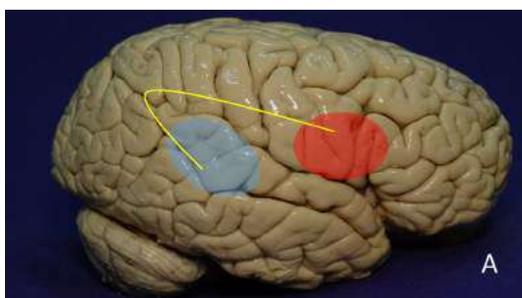



Figura 1: A. Historicamente o estudo da linguagem tem se baseado no modelo clássico de Broca-Wernicke-Geschwind, em que as principais funções da linguagem se dão na região perisylviana do hemisfério dominante. Neste modelo temos uma área receptora, área de Wernicke (em azul) e uma área motora, área de Broca (em vermelho), conectadas pelo Fascículo Arqueado (em amarelo). B. Área de Broca expandida, ou território de Broca, incluindo além da pars triangularis e opercularis (em vermelho) a parte posterior do giro frontal médio e do giro pré-central (em verde). Área de Wernicke expandida, ou território de Wernicke, incluindo além da porção posterior do giro temporal superior (em azul) a porção posterior do giro temporal médio (em amarelo). C. Território de Geschwind, compreendendo o giro supramarginal (em laranja) e o giro angular (em roxo) desempenha importante função integrando as informações motoras e sensitivas. D. Teoria do duplo fluxo da linguagem. Área de processamento inicial da linguagem (giro temporal superior e sulco temporal superior) em azul claro. O fluxo ventral (em azul escuro) se dirige aos giros temporal médio e inferior (em laranja) e é responsável pelo reconhecimento da fala e representação dos conceitos léxicos. O fluxo dorsal representado pela linha em amarelo se dirige ao córtex pré-motor (em verde) e ao giro frontal inferior (em vermelho) passando pelo lobo parietal inferior (área em amarelo) é responsável pela integração sensitiva motora mapeando as informações fonológicas em representações motoras articulatórias[6].

Fonte: O autor, 2021.

Além do fascículo arqueado, uma intricada rede conecta os centros sensitivos e motores da linguagem, com fibras atravessando a cápsula extrema da ínsula. O lobo da ínsula participa também da articulação normal da linguagem. Fibras operculares que conectam o território de Broca com o córtex rolândico também desempenham um importante papel na coordenação da musculatura da língua, lábios, laringe e faringe[4].

Catani *et al*. sugeriram que o fascículo arqueado apresenta uma via direta e uma indireta. A via direta estaria localizada mais medialmente e corresponde à descrição clássica do fascículo arqueado ligando as áreas de Wernicke e Broca. A via indireta seria composta por segmento anterior e um posterior correndo lateralmente à via direta. O segmento anterior liga o território de Broca ao lobo parietal inferior (território de Geschwind) e o segmento posterior liga o território de Geschwind ao território de Wernicke. O território de Geschwind é uma área de integração e convergência das informações motoras e sensitivas[3,4].

As conexões se estendem também ao corpo estriado, ao tálamo e ao hemisfério contralateral através do corpo caloso e da comissura anterior[4].

Diversas outras regiões frontais e temporais são responsáveis pelo processamento de sentenças, além de regiões temporais, occipitais e parietais responsáveis pelo conhecimento e significado das palavras. Assim como o cerebelo cuja lesão pode causar distúrbios gramaticais[4].

Novos avanços foram obtidos através das técnicas de estimulação cortical intraoperatória em associação com os achados de tractografia e ressonância magnética funcional. Os modelos mais modernos sugerem um duplo fluxo de informações referentes à linguagem[6].

No modelo de duplo fluxo da linguagem as informações se iniciam no processamento auditivo. Os sons são inicialmente processados na porção posterior do giro temporal superior e sulco temporal superior. O fluxo ventral se direciona ao lobo temporal anterior médio e está envolvido no reconhecimento da fala e na representação léxica (palavras). Essa via parece ocorrer bilateralmente nos hemisférios cerebrais (Figura 1D).

O fluxo dorsal parece transmitir informações a respeito da integração motora-sensorial mapeando a informação fonológica (sons) em representações motoras articulatórias e se direciona ao lobo frontal posterior e regiões temporoparietais peri-silvianas aparentemente do hemisfério dominante. Duas atividades principais parecem estar relacionadas ao fluxo dorsal, uma usada para manter as habilidades fonéticas básicas e uma segunda que permite o aprendizado de novos vocabulários.

Duffau *et al*. propuseram que os processos fonológicos e semânticos ocorreriam em paralelo, através dos fluxos dorsal e ventral respectivamente, similar ao proposto por Hickok-Poeppel[6].

As principais vias que conectam o fluxo dorsal são o fascículo longitudinal superior (FLS) e o fascículo arqueado. O FLS é composto por quatro subcomponentes: FLS I, FLS II, FLS III, FLS-tp. O FLS I não está envolvido no processamento da linguagem. O FLS II conecta as áreas pré-motora dorsal e córtex pré-frontal com o giro angular. O FLS III conecta a área pré-frontal ventral com o giro supramarginal. O FLS-tp parte com direção posterior do lobo parietal inferior ao lobo temporal posterior. O fascículo arqueado conecta córtex fronto-opercular ao córtex temporal posterior[6,9]. Existem algumas controvérsias a respeito das terminologias, segundo Catani, o FLS III corresponde ao segmento anterior do fascículo arqueado, devendo ser usado qualquer um dos termos para se referir àquele segmento. Catani também refere-se ao trato parieto-temporal como a via indireta do fascículo arqueado[3,6].

O fluxo ventral é composto por tratos que operam o processamento semântico e sintático. O fascículo fronto-occipital inferior (FFOI) parte do córtex frontal inferior e córtex pré-frontal dorsolateral e se dirige posteriormente aos lobos temporal e occipital posteriores[9]. O fascículo uncinado conecta o lobo frontal inferior a porção anterior do

lobo temporal. Fibras dos fascículos longitudinal médio e inferior também parecem participar deste processamento[6].

## AVALIAÇÃO DO PACIENTE

Na pesquisa dos distúrbios de linguagem é importante obter informações sobre o nível de escolaridade, se o paciente é destro ou canhoto e em quais línguas ele é fluente.

A investigação sobre outros distúrbios corticais envolvendo funções como motricidade, visão ou distúrbios de sensibilidade pode fornecer informações sobre a natureza do distúrbio de linguagem.

A avaliação se inicia na própria conversa com o paciente, quando é possível se observar os aspectos motores da fala, a fluência, compreensão e a formulação das palavras e frases. A compreensão pode ser testada pedindo para que o paciente realize comandos de diferentes complexidades[1,2].

A linguagem não fluente normalmente é esparsa, com redução do número de palavras por minuto, as frases são curtas com cinco palavras ou menos. Pode ocorrer a supressão de partes de palavras e de construções gramaticais com a supressão de artigos, preposições, conjunções, etc. Pode ocorrer alteração do ritmo e da coordenação da articulação de movimentos para a fala[1,2].

Parafasias podem ocorrer na afasia de Wernicke, com a substituição de letras das palavras ou mesmo de palavras inteiras[1,2].

Nos casos de afasia de Broca a fala apresenta fluência prejudicada, por vezes falando somente algumas palavras ou sílabas esparsas. Na afasia de Wernicke a compreensão está afetada e a fluência preservada, porém o discurso se torna vazio e sem sentido[1,2].

A leitura, a escrita e a nomeação podem auxiliar no diagnóstico das afasias. A escrita está prejudicada na maioria das formas de afasia, exceto nos casos de mutismo puro e cegueira pura para palavras. A leitura de palavras e textos podem evidenciar a cegueira pura para palavras.

A repetição de palavras, frases e sentenças é um teste simples, mas importante na avaliação da linguagem. Deve-se começar pedindo para repetir frases simples e gradativamente ir aumentando a complexidade. A repetição costuma estar prejudicada nas afasias de Broca, Wernicke, global e de condução. A repetição pode estar preservada nas afasias transcorticais[1,2].

## FORMAS CLÍNICAS DE AFASIAS

Inicialmente é importante a diferenciação das afasias com as disartrias.

As disartrias são relacionadas à perda de articulação motora, porém com as funções mentais preservadas. A compreensão, escrita e leitura estão preservadas. Trata-se de um distúrbio puramente motor dos músculos responsáveis pela articulação da fala. São ocasionadas por alterações neurológicas em nível periférico ou central como, por exemplo, em situações em que há o comprometimento do nervo vago ou glossofaríngeo ou lesões centrais cerebelares, extrapiramidais ou pseudobulbares[1,2].

### Afasia de Broca

A afasia de Broca ou afasia motora é uma deficiência na produção da linguagem falada, com relativa preservação da compreensão. Ocorre o comprometimento da fluência. Os pacientes podem apresentar a comunicação reduzida a algumas palavras ou poucas frases. Quando presente o discurso torna-se lento e monótono, podendo ocorrer a supressão de artigos e preposições (telegráfico). Em formas mais severas da afasia pode ocorrer mutismo ou apenas poucas palavras são expressadas como “sim” ou “não”[1,2].

A repetição está afetada. Pode apresentar dificuldade na escrita, com letras malformadas e palavras com trocas de letras (disgrafia) associada, além de dificuldade na leitura. Em geral, o paciente identifica a sua dificuldade. Lesão da área motora

adjacente pode provocar hemiparesia de predomínio braquifacial associada.

## Afasia de Wernicke

A afasia de Wernicke ou sensorial é uma afasia de compreensão, com dificuldade para se compreender a palavra falada ou escrita. Pode ocorrer omissão de palavras, frases ou letras (parafasias). As frases são mal construídas e, muitas vezes, os pacientes não percebem os próprios erros. Outras vezes, o paciente se utiliza de neologismos, fazendo uso de palavras ou silabas não pertencentes à língua.

A fluência está preservada. A repetição está afetada e há dificuldade em compreender a leitura (alexia). O paciente pode apresentar também dificuldade em escrever o que não consegue expressar oralmente (agrafia)[1,2].

O paciente geralmente apresenta dificuldade para obedecer a comandos verbais, por vezes até os mais simples. Lesões das radiações ópticas podem ocorrer ocasionando hemianopsia homônima. Hemiparesia é infrequente neste tipo de afasia.

## Afasia Global

Ocorre nas lesões extensas do hemisfério dominante com comprometimento dos territórios de Broca e Wernicke, muitas vezes por infarto da artéria cerebral média. Geralmente, essa afasia ocorre acompanhada de hemiparesia contralateral. Clinicamente, há comprometimento da compreensão e da expressão oral[1,2].

## Afasia de condução

Neste tipo de afasia ocorre boa compreensão da linguagem e fala fluente, porém há a incapacidade de repetição de palavras. Ocorre nas lesões do fascículo arqueado impossibilitando a conexão entre a área de Wernicke com a área de Broca, sem que ocorra a lesão destas. Não há lesão cortical[1,2].

## Afasias transcorticais

Ocorre quando há a desconexão dos centros corticais da linguagem com as outras regiões do córtex cerebral. Não há lesão das áreas de Broca ou Wernicke. Nesses casos a repetição está preservada.

Na afasia transcortical motora a compreensão está preservada, mas o paciente é incapaz de iniciar o movimento para emitir sons de maneira espontânea. Quando pedido para repetir palavras esta função está preservada. Pode ocorrer em situações de lesão do lobo frontal onde pode-se encontrar abulia associada.

Na afasia transcortical sensorial ocorre disfunção da compreensão oral e escrita, como na afasia de Wernicke. Entretanto, quando o paciente é pedido para repetir as palavras, a repetição está preservada. Por vezes essa repetição encontra-se tão exacerbada que o paciente repete o que foi dito inúmeras vezes (ecolalia)[1,2].

## Outras formas de afasia

Na agnosia auditiva ou surdez pura para palavras ocorre a interrupção da conexão do córtex auditivo primário (giro de Herschel) com as áreas de associação do lobo temporal, de forma uni ou bilateral. Nesta variação da afasia de Wernicke há deficiência na compreensão e repetição, com incapacidade de escrever o que foi ditado, porém o paciente mantém a capacidade de escrever de maneira espontânea. O paciente refere não escutar, mas os testes audiométricos e de potencial evocado estão normais, o paciente não identifica os sons emitidos como palavras.

Na agnosia visual verbal ou cegueira pura para palavras, o paciente consegue escrever de maneira fluente, porém é incapaz de ler o que acabou de escrever (alexia sem agrafia). Em geral, tal quando ocorre em lesões do córtex visual esquerdo e tracto geniculocalcarino, assim como da porção posterior do corpo caloso, impossibilitando a conexão do córtex visual direito com as áreas da linguagem.

No mutismo puro para palavras ou afemia o paciente perde a capacidade de falar, porém

preserva a habilidade de escrever e compreender a palavra falada e escrita. Poucos casos são relatados, estando a região imediatamente superior e anterior à área de Broca mais comumente envolvida.

Na afasia nominal ou amnéstica ocorre a dificuldade em nomear objetos, com dificuldade em evocar as palavras corretamente. Por exemplo, ao se mostrar uma caneta, o paciente descreverá a utilização desta, não evocando o nome do objeto. Essa condição pode estar associada a lesão do lobo temporal do hemisfério dominante, muitas vezes associado às demências[1,2].

## OUTROS DISTÚRBIOS DA FALA

A disfonia é uma alteração da voz causada por alteração da laringe ou de sua inervação. Pode ocorrer alteração de intensidade e timbre do som produzido. A linguagem está preservada.

A dislalia é um distúrbio da articulação da palavra que decorre de causa múltiplas. As dislalias podem ser fisiológicas, como nas crianças até quatro anos de idade, ou podem ocorrer em casos em que há um atraso no desenvolvimento neuro-psico-motor[1,2].

## CONCLUSÃO

O conhecimento sobre como ocorre o processamento da linguagem avançou muito nos últimos anos com as técnicas de estimulação cortical e subcortical, tractografia por DTI e RM funcional. A organização que classicamente era descrita como localizada em áreas específicas do cérebro avançou para uma rede maior de distribuição funcional. Além das áreas de Broca, Wernicke e fascículo arqueado participam da formação da linguagem inúmeros fascículos com conexões com lobos parietal, temporal, frontal, occipital por vezes do hemisfério dominante e não dominante. Participam também desse processo estruturas subcorticais como os núcleos da base, tálamo e o cerebelo.

Deve-se aplicar tais conceitos na prática neurocirúrgica, considerando-se a complexidade desse processo e a multiplicidade de áreas nele envolvido. A aplicação de técnicas de estimulação cortical e subcortical permite mapear as inúmeras variabilidades funcionais. A determinação individualizada das áreas envolvidas na linguagem de cada paciente é fundamental para a segurança e sucesso do procedimento.

## REFERÊNCIAS


1. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Disorders of speech and language in Adams and Victor’s principles of neurology tenth edition. New York: McGraw Hill; 2014:486-506.

2. Sanvito WL. Distúrbios da comunicação através da fala e da linguagem in Propedêutica neurológica básica. São Paulo: Atheneu; 2010:167-176.

3. Catani M, Jones DK, Ffytche DH. Perisylvian Language Networks of the Human Brain. Annals of Neurology. 2005;57(1):8-16.

4. Catani M, de Schotten MT. Perisylvian Pathways in Atlas of Human Brain Connections. Oxford: Oxford University press; 2012:239-295.

5. Tremblay P, AS Dick, Small SL. New insights into the neurobiology of language from functional brain imaging. In: Duffau H (ed). Brain Mapping From neural basis od cognition to surgical applications. New York: Springer; 2012:131-143.

6. Chang EF, Raygor KP, Berger MS. Contemporary model of language organization: an overview for neurosurgeons. J Neurosurg. 2015;122(2):250-261.

7. Ribas GC. The microneurosurgery anatomy of the cerebral córtex. In: Duffau H. Brain Mapping From neural basis of cognition to surgical applications. New York: Springer; 2012; p.7-26.

8. Palacios E, Clavijo-Prado C. Fasciculo longitudinal inferior: uma nueva mirada del linguaje. Repert Med Cir. 2016;25(4):232-234.

9. Türe U, Yaşargil MG, Friedman AH, Al-Mefty O. Fiber dissection technique: lateral aspect of the brain. Neurosurgery. 2000;47(2):417-426.

# PARTE 4

# DOENÇAS VASCULARES DO SISTEMA NERVOSO

# CAPÍTULO 13

## ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO

**Alexandre Luiz Longo**

**Maria Francisca Moro Longo**

**Carla Heloisa Cabral Moro**

**Dara Lucas de Albuquerque**

**Pedro S. C. Magalhães**

### INTRODUÇÃO

O acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) é uma das principais causas de mortalidade e incapacidade no mundo e sua incidência vem aumentando em países em desenvolvimento. É definido como um episódio de natureza neurológica focal de instalação habitualmente súbita, ocasionado pela redução do fluxo sanguíneo cerebral regional.

Felizmente, nas últimas décadas, novas intervenções preventivas e, especialmente, terapêuticas modificaram a história natural do AVEi de forma significativa, não havendo mais espaço para atitudes niilistas e contemplativas de outrora. O manejo da fase aguda, focado na rápida reperfusão do sítio isquêmico com utilização de trombolíticos intravenosos ou tratamento endovascular (trombectomia mecânica) são comprovadamente eficazes e custo-efetivos, diminuindo significativamente a incapacidade e a mortalidade da doença. Entretanto, em virtude de seu caráter tempo dependente, os desafios para que essas intervenções estejam prontamente disponíveis requer organização e modificação cultural dos profissionais da saúde sobre as possibilidades de tratamento, especialmente num país como o Brasil com grande extensão territorial e desigualdades de acesso à saúde.

Neste capítulo, iremos ressaltar a necessidade da organização assistencial aos pacientes com AVE, com a definição de linhas de cuidado que contemplem a atenção em todos os níveis, incluindo-se a educação populacional, prevenção primária, organização do atendimento pré-hospitalar, atendimento de emergência e estratégias de reperfusão, internação em unidades de AVE (U-AVE), reabilitação e prevenção secundária.

### EPIDEMIOLOGIA

O AVE (incluindo-se isquêmico e hemorrágico) afeta globalmente cerca de 13,7 milhões de pessoas por ano, sendo a segunda causa de morte (cerca de 5,5 milhões/ano)[1,2].

Especialmente nos países em desenvolvimento o fenômeno de envelhecimento da população (transição demográfica) e a falta de controle de fatores de risco determinam aumento nos valores absolutos de incidência, prevalência, incapacidade e mortalidade do AVE. No Brasil, o AVE ocorre em média aos 65 anos de idade, 10 anos antes do que a média dos países desenvolvidos (Figura 1).

A mudança do perfil etário da população exigirá a adoção de políticas de saúde custo-efetivas com foco na prevenção e redução da incapacidade, buscando um controle sustentável do impacto causado pela doença na população.

### FISIOPATOLOGIA DO AVE ISQUÊMICO

Na década de 70, estudos pioneiros demonstraram

que muitos dos sintomas clínicos de um paciente com AVEi agudo estão relacionados à parte do cérebro que se encontra hipoperfundida e eletricamente não funcionante, que entretanto, permanece viável, definindo o conceito de penumbra isquêmica. Com o passar do tempo, a área de penumbra tende a evoluir para infarto com perda neuronal irreversível. A diferenciação entre penumbra e infarto é fundamental na seleção dos pacientes candidatos a terapias de reperfusão, visando a restauração de fluxo sanguíneo regional e consequentemente, preservação da área de penumbra. A variabilidade individual de tempo e severidade da evolução da isquemia depende principalmente da competência da circulação colateral.

Outros fatores que podem influenciar na taxa de perda neuronal são o pré-condicionamento isquêmico, pressão de perfusão cerebral (PPC), volume sanguíneo cerebral, glicemia sérica, temperatura e capacidade de extração de $O_2$ [3].

## CIRCULAÇÃO COLATERAL

A presença e eficácia da circulação colateral influenciarão diretamente na progressão da penumbra para infarto tecidual. Colaterais são vasos anastomóticos que promovem rotas alternativas para o fluxo sanguíneo. As vias colaterais primárias estão relacionadas ao polígono de Willis, e sua eficácia depende de variações anatômicas individuais[4].

No contexto do AVE, as vias colaterais secundárias estão relacionadas a anastomoses extra-intracranianas através de ramos das artérias supra-aórticas e, principalmente, das anastomoses colaterais leptomeníngeas.

Colaterais leptomeníngeas são conexões diretas arteríolo-arteriolares entre as principais artérias cerebrais, promovendo uma rota para o fluxo retrógrado das artérias piais distais ao sítio de oclusão vascular, criando uma rede circulatória com o potencial de manter o fluxo sanguíneo cerebral relativo. Um bom padrão de fluxo colateral geralmente determina maiores áreas de penumbra e pequenas áreas de infarto, prolongando a viabilidade tecidual e, consequentemente, a janela terapêutica para o tratamento do AVEi. O comportamento da circulação colateral é altamente dinâmico, alguns canais de colaterização persistem enquanto outros, nas áreas de penumbra, tendem a desaparecer. Após a oclusão de uma grande artéria intracraniana, em questão de segundos, desenvolve-se o fluxo colateral, devido à modificação do gradiente pressórico circulatório, sendo as arteríolas corticais de 50 a 250µm o primeiro sítio de diminuição da resistência vascular[5]. Entretanto, existe grande variabilidade do tempo em que as colaterais se manterão funcionantes e seu impacto na progressão da isquemia cerebral. Se inicialmente, um bom sistema de colaterização mantém o parênquima cerebral viável, a ausência de reperfusão tecidual e a falência do sistema de colaterais (que pode ocorrer em até 3 a 5 dias após o evento) determinam crescimento do infarto[6] (Figura 2).

O efeito de tempo-dependência da reperfusão cerebral em relação à colaterização foi demonstrado recentemente por Hwang *et al.*[7]. Pacientes com colaterais ruins foram muito mais dependentes do tempo do tratamento para atingir bons resultados clínicos, ao contrário do que se observou com os pacientes com ótimas colaterais, nos quais o tempo para o tratamento teve menor influência no desfecho neurológico.

Apesar de existirem diferentes escores de fluxo colateral, na prática clínica a informação radiológica das colaterais é dicotomizada em “ausente” e “presente”, sendo mais simples, rápida e bastante útil, de acordo com o estudo ESCAPE[8].

Figura 1: Linha do tempo da epidemiologia do AVE no Brasil.

Fontes: os autores, 2021.

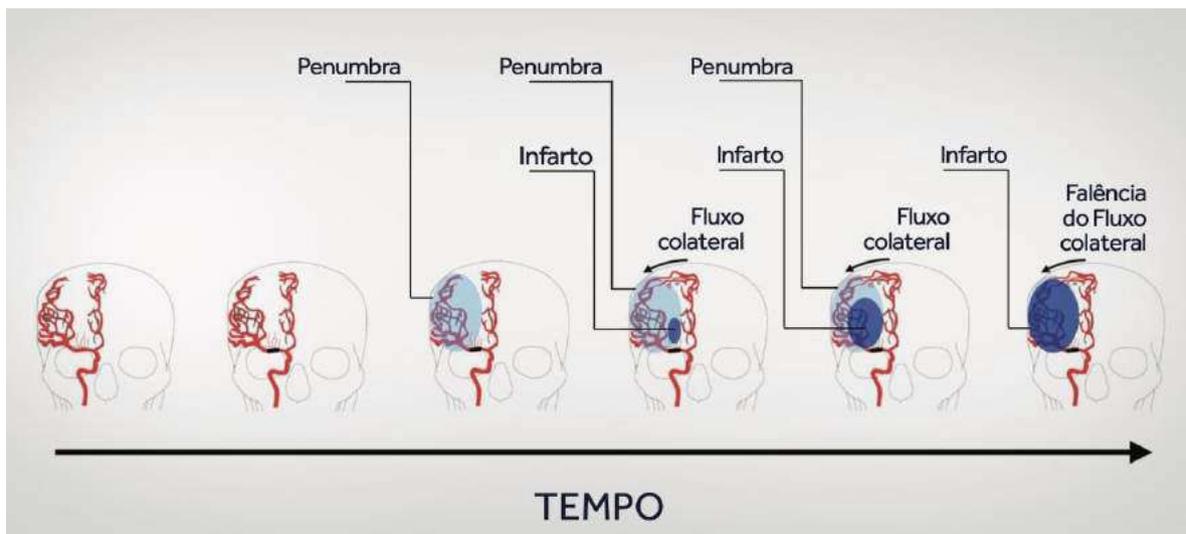



Figura 2: Modelo de progressão da isquemia cerebral, a partir de uma oclusão na artéria cerebral média. Segundos após a oclusão, cria-se uma grande área de penumbra. Rapidamente há infarto do território suprido pelas artérias lenticuloestriadas, sobretudo por não haver rede colateral eficaz (ramos terminais). Com o passar do tempo, a área de infarto vai aumentando, a uma taxa inversamente proporcional à eficácia da circulação colateral. Com o passar do tempo há falência da circulação colateral, determinando o volume final de infarto.

Fonte: Os autores, 2021.

## JANELA TERAPÊUTICA

A janela terapêutica do AVEi é diferente para cada indivíduo[9-11]. A aplicação estrita de parâmetros relacionados ao tempo de evolução de isquemia para a tomada de decisão terapêutica (por exemplo, 4,5h para rtPA IV ou 6h para trombectomia) foi inicialmente derivada de estudos e análises populacionais, privando do tratamento indivíduos com cérebro viável e janelas terapêuticas estendidas além desses limites de tempo. Em 2017, os estudos *DAWN*[12] e *DEFUSE*[13], demonstraram que o tratamento endovascular é extremamente efetivo em janelas temporais de 6 a 24h para pacientes selecionados através de critérios avançados de imagem, utilizando uma abordagem baseada em viabilidade tecidual ao invés de uma abordagem puramente temporal.

Em termos gerais, o tratamento do AVE é tempo-dependente. Por exemplo, no estudo *REVASCAT*[14], para cada atraso de 30 min no tempo de reperfusão, as chances de bom desfecho neurológico diminuíram em 26%.

Entretanto na prática clínica, a heterogeneidade individual de evolução da isquemia cerebral fez com que fossem caracterizados dois fenótipos de pacientes: os "progressores rápidos" (sem colaterais) e os "progressores lentos" (com boas colaterais)[15,16]. Em progressores lentos, o centro isquêmico cresce vagarosamente e poderá haver viabilidade tecidual mesmo após 24h do início dos sintomas. Em progressores rápidos, o centro isquêmico cresce de maneira acelerada, diminuindo a penumbra isquêmica e as chances de bom desfecho clínico. Pode-se concluir que progressores rápidos são muito mais sensíveis ao tempo de isquemia, apresentando centros isquêmicos maiores e mais precocemente do que nos indivíduos progressores lentos. Dessa forma, para seleção de pacientes candidatos a trombectomia, o tempo é cada vez mais irrelevante, pois o *status* tecidual favorável (<70ml de centro isquêmico) e a presença de penumbra (diferenciação clínico-radiológica) são muito mais importantes do que puramente critério temporal de evolução dos sintomas.

## QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

A manifestação clínica do AVEi é bastante variada dependendo da extensão da lesão e do local do cérebro que teve o fluxo sanguíneo reduzido. A maioria dos eventos isquêmicos cerebrais está relacionada a eventos tromboembólicos, com origem em ateromatose de grandes artérias ou patologias cardíacas, especialmente a fibrilação atrial. Geralmente, o início do quadro é súbito e com o nadir ocorrendo em poucos minutos. Poucos pacientes apresentam piora progressiva dos sinais e sintomas, sugerindo progressão do processo trombótico, situação mais comum nos casos de acometimento da circulação posterior. Assim, é fundamental conhecer a anatomia vascular e as funções do território suprido por cada artéria do cérebro. Abaixo, seguem tabelas que correlacionam a anatomia básica com a função do território suprido por cada artéria do cérebro.

## ATAQUE ISQUÊMICO TRANSITÓRIO (AIT) E AVEi MENOR

Por convenção, o AIT distingue-se do AVE pela duração dos sintomas em menos de 24h. O AVEi menor é normalmente definido pela presença de déficit neurológico discreto (NIHSS ≤ 3) e sem comprometimento funcional significativo. Em ambas as condições o paciente encontra-se sob alto risco de desenvolver um AVEi mais extenso, reiterando a necessidade de avaliação urgente e o início do tratamento precoce[18].

Dois estudos independentes, EXPRESS[19] e SOS-TIA[20], demonstraram redução de 80% no risco absoluto da ocorrência de AVEi quando realizada a abordagem emergencial do AIT e AVE menor. Portanto, a adoção da rotina de admissão destes pacientes tem enorme efetividade preventiva e deve ser implementada nos serviços de atendimento ao AVE. Na opinião dos autores essa é uma das principais lacunas na assistência do AVE no Brasil,

| Local de Infarto | Déficits |
|---|---|
| Divisão superior da artéria cerebral média esquerda | Paresia de face e MS à direita; afasia não fluente (de Broca); pode haver perda sensitiva de face e MS à direita. |
| Divisão inferior da artéria cerebral média esquerda | Afasia fluente (de Wernicke); déficit visual à direita; pode haver paresia e perda de sensibilidade em face e MS à direita. |
| Artéria cerebral média esquerda completa | Afasia severa ou global; hemiplegia e hemianestesia direita; hemianopsia homônima direita; preferência em olhar para esquerda. |
| Divisão superior da artéria cerebral média direita | Paresia contralateral de face e MS; heminegligência esquerda em extensão variável; pode haver perda sensitiva de face e MS à esquerda. |
| Divisão inferior da artéria cerebral média direita | Heminegligência esquerda profunda; déficit visual à esquerda; pode haver paresia e perda de sensibilidade contralateral em face e MS; pode haver preferência em olhar para a direita. |
| Artéria cerebral média direita completa | Heminegligência esquerda profunda; hemiplegia esquerda; preferência em olhar para a direita. |
| Artéria cerebral anterior esquerda | Paresia e perda sensitiva de MI direito; pode haver reflexo de preensão palmar, alterações comportamentais, afasia transcortical, hemiplegia direita. |
| Artéria cerebral anterior direita | Paresia e perda sensitiva de MI esquerdo; pode haver reflexo de preensão palmar, alterações comportamentais, negligência esquerda, hemiplegia esquerda. |
| Artéria cerebral posterior esquerda | Hemianopsia homônima direita; pode haver alexia sem agrafia, afasia, paresia ou perda sensitiva direita. |
| Artéria cerebral posterior direita | Hemianopsia homônima esquerda; pode haver paresia ou perda sensitiva esquerda. |

Tabela 1: Síndromes clínicas das artérias cerebrais.

Fonte: Baseado em Moro, 2017[17].

| Síndrome Clínica | Locais de Infarto | Vasos Envolvidos |
|---|---|---|
| Hemiparesia motora pura ou hemiparesia-disartria | Ramo posterior da cápsula interna (comum)<br><br>Ponte ventral (comum)<br>Corona radiata<br>Pedúnculo cerebral | Lenticuloestriadas (comum), artéria coroidea anterior, ramos perfurantes da cerebral posterior.<br><br>Ramos perfurantes da artéria basilar<br>Ramos perfurantes da ACM<br>Ramos perfurantes proximais da ACP |
| Hemiparesia atáxica | Mesmos locais da hemiparesia motora pura, porém ipsilaterais ao déficit. | Mesmos locais da hemiparesia motora pura, porém ipsilaterais ao déficit. |
| AVE sensitivo puro (lacuna talâmica) | Núcleo ventral posterior lateral do tálamo | Ramos tálamo-perfurantes da ACP |
| AVE sensitivo motor (lacuna tálamo-capsular) | Ramo posterior da cápsula interna associado a núcleo ventral posterior lateral ou radiações talâmicas somato-sensitivas | Ramos tálamo-perfurantes da artéria cerebral posterior ou lenticuloestriadas. |

Tabela 2: Síndromes lacunares comuns.

Fonte: Baseado em Moro, 2017[17].

| Topografia | Suprimento Vascular | Sintomas |
|---|---|---|
| Bulbo lateral | Artéria vertebral (mais comum)<br>Artéria cerebelar posterior inferior | Vertigem, nistagmo<br>Ataxia de marcha e de membros ipsilaterais<br>Redução de sensibilidade para dor e temperatura na face ipsilateral e corpo contralateral<br>Disfagia, rouquidão<br>Síndrome de Horner ipsilateral (miose, ptose e anidrose)<br>Redução da gustação ipsilateral |
| Bulbo medial | Ramos paramedianos da artéria vertebral e artéria espinhal anterior | Hemiparesia contralateral<br>Paresia de língua ipsilateral<br>Redução da propriocepção e sensibilidade discriminativa contralateral |
| Ponte lateral | Artéria cerebelar anterior inferior<br>Artéria cerebelar superior<br>Artérias circunferenciais longas | Ataxia de marcha e de membros ipsilaterais<br>Redução de sensibilidade para dor, temperatura e tato na face ipsilateral<br>Surdez, zumbidos<br>Redução de dor e sensibilidade térmica no corpo contralateral<br>Paresia de mandíbula ipsilateral<br>Síndrome de Horner ipsilateral |
| Ponte medial | Ramos paramedianos de artéria basilar | Hemiparesia contralateral<br>Paresia de face ipsilateral<br>Paresia de mirada ocular ipsilateral<br>Oftalmoplegia internuclear<br>Ataxia de marcha e de membros<br>Redução da propriocepção e tato discriminativo no corpo contralateral |
| Mesencéfalo ventral | Ramos da artéria cerebral posterior e do topo da artéria basilar | Paresia ipsilateral de nervo oculomotor<br>Paresia contralateral de face e corpo |
| Mesencéfalo tegmental | Ramos da artéria cerebral posterior e do topo da artéria basilar | Paresia ipsilateral de nervo oculomotor<br>Ataxia contralateral de membros e tremor |
| Mesencéfalo dorsal | Ramos da artéria cerebral posterior e do topo da artéria basilar | Síndrome de Parinaud (paresia de mirada superior, nistagmo de retração e convergência, perda do reflexo fotomotor com preservação do reflexo de acomodação). |

Tabela 3: Sintomas de síndromes vasculares do tronco cerebral.

Fonte: Baseado em Moro, 2017[17].

especialmente no Sistema Público de Saúde.

## ABORDAGEM RADIOLÓGICA AO PACIENTE COM SUSPEITA DE AVE

A abordagem diagnóstica inicial do AVE agudo requer a diferenciação entre AVE isquêmico e hemorrágico, assim como, a exclusão de mimetizadores (hematoma subdural crônico, tumores cerebrais, infecção do SNC, hipoglicemia, hiperglicemia, paralisia de Todd ou síndromes psiquiátricas). Como não existem preditores clínicos acurados para a diferenciação entre AVE isquêmico e hemorrágico, a realização de estudo de imagem é mandatória. Geralmente utiliza-se a tomografia computadorizada (TC) de crânio e a angiotomografia (angioTC) de pescoço e de crânio.

A abordagem estruturada dos achados de imagem deverá seguir a seguinte ordem de questionamentos:

1. O paciente está tendo um AVE ou não? (mimetizadores não vasculares);
2. O AVE é isquêmico ou hemorrágico?;
3. Qual o "*status* vascular"? Existência, localização e extensão da oclusão vascular e da colaterização;
4. Qual o tamanho do AVE? (volume da lesão irreversível – infarto);
5. Este paciente pode ter benefício com trombólise IV e/ou tratamento endovascular? Correlação entre lesão irreversível (infarto) e área potencial viabilidade neuronal (penumbra); e
6. Qual o risco de sangramento?

Para aumentar a sensibilidade da análise tomográfica no AVEi, deve-se empregar a escala denominada ASPECTS *(Alberta Stroke Program Early CT Score)* uma abordagem sistemática utilizando 10 pontos de leitura para lesões da circulação anterior[21]. O escore ASPECTS é determinado através da avaliação dos cortes axiais com no mínimo 5 mm de espessura, de duas diferentes regiões da artéria cerebral média: gânglios basais (onde tálamo, gânglios basais e núcleo caudado estejam visíveis) e nível supra ganglionar (onde a corona radiata e centro semioval estejam visíveis). A anormalidade deve ser observada em, no mínimo, dois cortes axiais. Cada área padrão envolvida (hipodensa) determina a perda de um ponto, de maneira que uma tomografia completamente normal receberá um escore ASPECTS 10 (Figura 3).

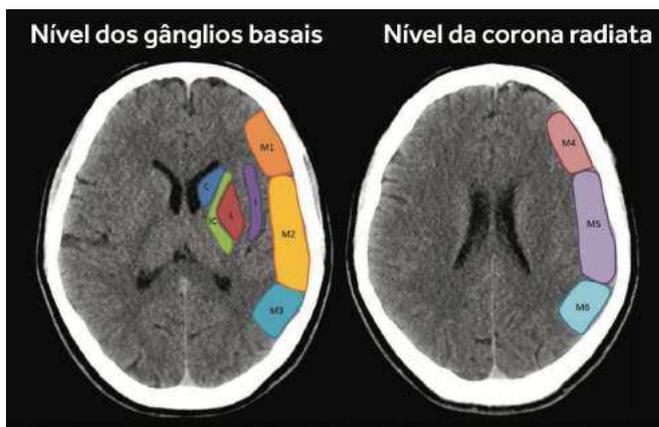



Figura 3: Protocolo de avaliação tomográfica escore ASPECTS: A: Circulação anterior; P: Circulação posterior; C: caudade; L: lentiforme; IC: cápsula interna; I: córtex insular; ACM: artéria cerebral média; M1: Córtex ACM anterior; M2: Córtex ACM Lateral; M3: Córtex ACM posterior; M4, M5 e M6 são territórios anterior, lateral e posterior da ACM imediatamente superiores a M1, M2 e M3.

Fonte: Os autores, 2021.

As limitações do escore ASPECTS estão na baixa concordância inter-observador, especialmente nas primeiras horas do AVEi, quando a modificação de densidade da área lesional em evolução (avaliada pela escala de Hounsfield) é pequena e de difícil percepção pelo olho humano. Artefatos de movimento, lesões parenquimatosas prévias e microangiopatia podem influenciar na interpretação. É fundamental o entendimento de que o escore ASPECTS é baseado em estruturas anatômicas, com consequentes diferenças de volume e eloquência. Desta forma, a lateralidade, localização do infarto, e não somente a pontuação ASPECTS deverão ser considerados na seleção do paciente

para tratamento de reperfusão e na estimativa prognóstica pós AVE[22].

A angioCT é fundamental no manejo do AVE agudo, devendo ser realizada imediatamente a seguir da TC de crânio sem contraste, independentemente da gravidade clínica do paciente e/ou tempo de evolução. Extremamente útil na definição da topografia e extensão da oclusão arterial, na avaliação da presença/qualidade da circulação colateral e detecção de patologias concomitantes, sobretudo doenças da aorta, aterosclerose extra-craniana, dissecções arteriais, *web* carotídeo e vasculopatias/vasculites extra e intracranianas. A detecção da oclusão de um grande vaso (OGV) no AVEi é essencial para a decisão sobre a indicação do tratamento endovascular. Oclusão vascular deve ser diagnosticada por método não invasivo o mais precoce possível, considerando a possibilidade de tratamento endovascular[23].

A TC de perfusão (TCP) pode auxiliar na predição do volume de área infartada, área de tecido viável e risco de sangramento cerebral após o tratamento de fase aguda. O tecido cerebral com fluxo sanguíneo muito baixo na TCP provavelmente infartará precocemente. Ao detectar regiões com fluxo/volume sanguíneo muito baixo (CBF e CBV) ou com quebra de barreira hematoencefálica, a TCP pode ajudar a prever regiões cerebrais com risco aumentado de hemorragia após tratamento agudo do AVE, entretanto não se deve utilizar os dados da TCP isoladamente como critério de exclusão para reperfusão.

Alguns centros de AVE optam pela utilização rotineira de ressonância magnética (RM) na fase aguda do AVE. Sequências indicadas neste tipo de avaliação são: 1) DWI para determinar o volume da área de infarto; 2) FLAIR para avaliar dano irreversível e estimar tempo de evolução da lesão (diferença DWI x FLAIR); 3) gradiente-eco para avaliar sangramento; 4) perfusão para avaliar área de penumbra e diferenciação perfusão x DWI.

Secundariamente à avalição do *status* vascular (presença ou não de oclusão de grande vaso) pode ser feita através da angioRM com ou sem contraste IV.

Os equipamentos de RM mais modernos e com maior campo magnético, associados a bobinas do encéfalo com mais canais, propiciaram o desenvolvimento de técnicas rápidas de ressonância *(fast e ultra-fast MRI)*, possibilitando a utilização de protocolos (DWI, FLAIR, gradiente, angioRM extra e intracraniana com contraste e perfusão).

Protocolos otimizados de aquisição de imagem, equipamentos dedicados para neurorradiologia e equipes treinadas podem manter os tempos de aquisição de imagens menores do que 20 min.

As evidências atuais não demonstram prejuízo para a seleção de pacientes com a utilização da RM ao invés da TC[24], entretanto a experiência do serviço, controle rigoroso dos indicadores de tempo de aquisição e o risco de super-seleção (privando potenciais pacientes dos benefícios do tratamento) devem ser levados em consideração.

## TRATAMENTO DA FASE AGUDA

### Atendimento pré-hospitalar (APH)

É papel da equipe de APH a regulação das chamadas telefônicas, o envio da equipe, avaliação e estabilização em cena, triagem do AVE utilizando escalas validadas[25], notificação e direcionamento da vítima direto para o hospital de referência[26]. A equipe de APH é parte fundamental da cadeia assistencial ao AVE, treinamentos periódicos[25,27] e compartilhamento de indicadores assistenciais aumentam o engajamento do time e otimizam os tempos até o hospital (Figura 4).

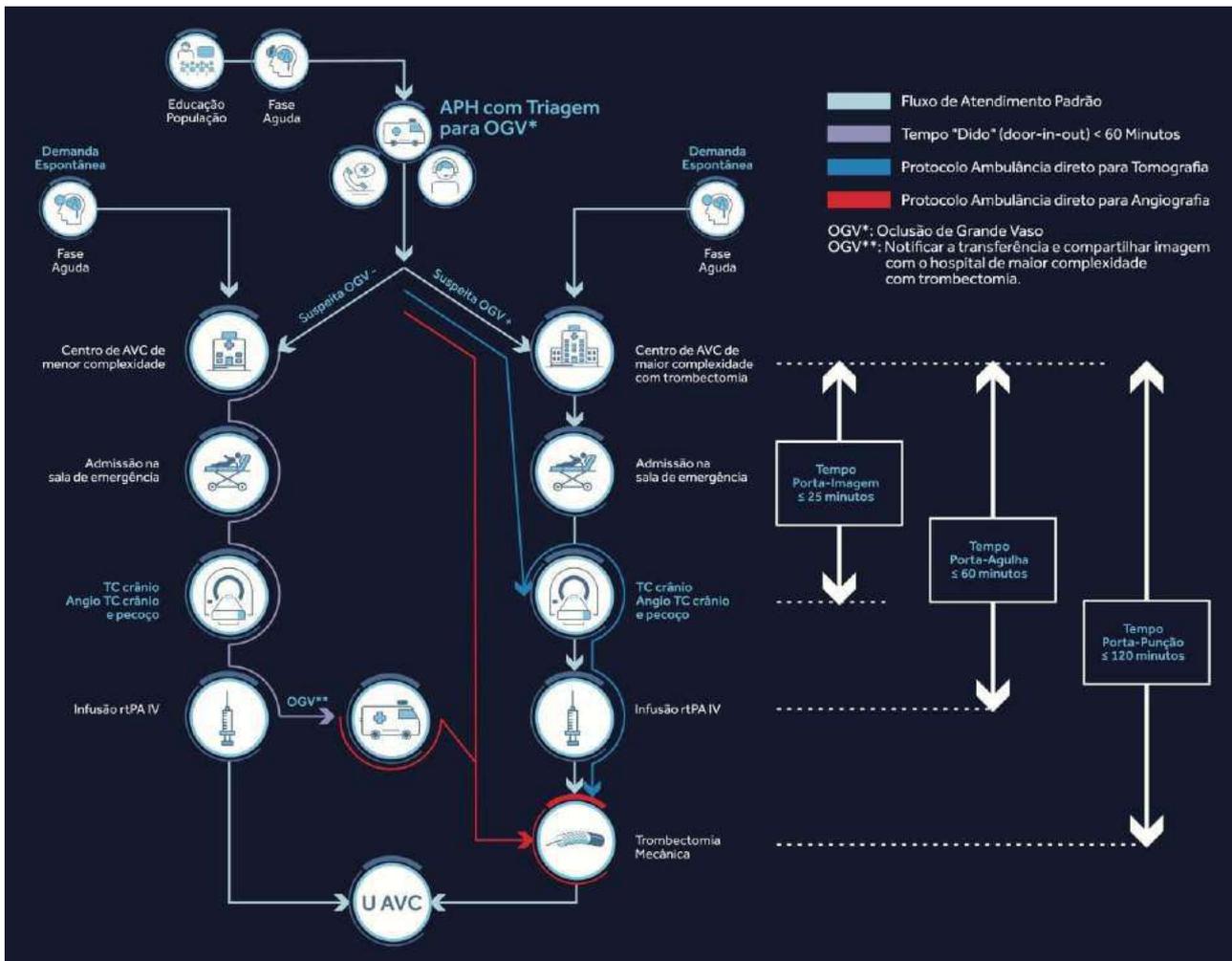



Figura 4: Sugestão de encaminhamento e tempo de manejo dos pacientes triados no APH.

Fonte: Os autores, 2021.

## Tratamento da fase aguda

O atendimento em casos de suspeita de AVE deve ter a mesma prioridade da dispensada à suspeita de infarto agudo do miocárdio ou trauma grave, independentemente da gravidade dos déficits neurológicos. O hospital deve dispor de protocolos organizados para que cada etapa do atendimento seja feita no menor tempo possível[28,29], pois essa prática aumenta o número de pacientes elegíveis para o tratamento, otimiza os recursos hospitalares e aumenta as chances de desfechos clínicos positivos.

## ABORDAGEM INICIAL DO AVE

Os três princípios fundamentais no cuidado nesta fase aguda do AVEi são:

1. atingir a recanalização do vaso ocluído e reperfusão tecidual o mais brevemente possível;
2. otimizar o fluxo colateral; e
3. evitar danos cerebrais secundários;

O paciente, vítima de AVE, deve ser inicialmente abordado de forma semelhante a qualquer paciente crítico, com avaliação de vias aéreas, respiração e circulação (ABC)[29]. Em seguida, deve-se realizar checagem de glicemia capilar e sinais vitais, providenciar dois acessos venosos, sendo um deles com calibre 18 gauge ou mais espesso, e coletar amostras de sangue para avaliação bioquímica básica e de coagulação. Após essa fase, o paciente deve ser transferido, o mais rapidamente possível, para o setor de imagem.

A anamnese deve ser rápida e conter as informações seguintes:

- horário de início dos déficits;
- modo de início (súbito ou gradual);
- comorbidades prévias;
- uso de medicações; e
- *status* funcional prévio.

O exame físico deve ser realizado de forma a excluir diagnósticos diferenciais e condições que interferem no tratamento. Em seguida, o exame neurológico deve abranger a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)[30] e ser capaz de afastar diagnósticos diferenciais (mimetizadores de AVE).

## TROMBÓLISE INTRAVENOSA

Desde 1995, com a publicação do estudo NINDS[31], o cenário de terapêutica para o AVEi mudou drasticamente ao ser demonstrada a eficácia do trombolítico endovenoso, terapia que já era utilizada para o tratamento do infarto agudo do miocárdio. Apesar de não reduzir a mortalidade, o rt-PA é responsável por diminuir significativamente a incapacidade e morbidade após o evento. A recuperação do paciente é inversamente proporcional ao tempo entre o início dos sintomas e de administração do trombolítico. Atualmente, o benefício é bem estabelecido para os pacientes com até 4,5h da evolução[32]. A seguir, encontram-se os critérios de inclusão e exclusão para administração do trombolítico. A dose habitual do rtPA no AVE agudo é 0,9 mg/kg (dose máxima 90mg), sendo 10% da dose em *bolus* administrado em 1 min e o restante da dose administrado durante 60 min em bomba de infusão:

- critérios de inclusão para rtPA IV:
  - acidente vascular cerebral isquêmico;
  - *ictus* menor igual a 4,5 h;
  - ausência de achados tomográficos sugestivos de infarto recente maior como edema, efeito de massa e sangramento; e
  - idade acima de 18 anos.
- critérios de exclusão para rtPA IV:
  - início dos sintomas há > 4,5 h;

- TC com hemorragia aguda;
- TC com sinais claros de isquemia extensa;
- AVEi nos últimos 3 meses;
- traumatismo craniano grave nos últimos 3 meses;
- histórico de hemorragia intracraniana;
- hemorragia subaracnoide;
- neoplasia maligna do trato gastrointestinal;
- sangramento gastrointestinal nos últimos 21 dias;
- coagulopatia:
    - plaquetas < 100.000/mm³;
    - RNI > 1,7;
    - TTPA > 40 s;
    - TP > 15 s.
- uso de heparina de baixo peso molecular nas últimas 24h;
- uso de heparina não fracionada nas últimas 48h, considerando função renal normal (ou exames laboratoriais específicos normais);
- uso de inibidores de glicoproteína IIb/IIIa;
- endocardite infecciosa;
- dissecção de arco aórtico; e
- neoplasia intracraniana intra-axial.

## *Ictus* indefinido e extensão da janela terapêutica para terapia de reperfusão com trombolíticos IV

O tempo é um determinante crítico na seleção de pacientes que poderão receber terapia de reperfusão IV. Quando o horário do *ictus* é desconhecido ou o paciente chega ao hospital após as 4h30min, classicamente não há indicação de trombólise IV. A utilização de técnicas de imagem que possam diferenciar o volume de tecido infartado e a área de cérebro salvável, pode auxiliar na seleção de pacientes, mesmo em janelas de tempo estendidas ou desconhecidas.

O estudo *WAKE-UP (Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke)*[33] utilizou a RM para estimar o tempo de evolução dos sintomas, analisando as alterações de sinal na sequência FLAIR e DWI. Pacientes com alteração de sinal na DWI sem alteração de sinal na sequência FLAIR (*mismatch* DWI/FLAIR), estão provavelmente na janela de tratamento de 4,5h. Os pacientes com alteração de sinal na sequência FLAIR correspondente à área de alteração de sinal na DWI, provavelmente possuem um tempo de evolução maior do que 4,5h, havendo menor chance de benefício com qualquer medida terapêutica[34,35].

A extensão da janela do tratamento trombolítico IV (4,5 até 9h) foi testada no estudo EXTEND[36], utilizando-se métodos automatizados de TC perfusão e RM (DWI). Os indivíduos com evidência de cérebro viável foram randomizados e o grupo selecionado para tratamento trombolítico endovenoso apresentou melhores desfechos clínicos na comparação com o grupo placebo. Os pacientes que receberam trombolíticos tiveram um maior risco de hemorragia intracraniana sintomática, entretanto este achado não anulou o benefício da trombólise. A metanálise dos estudos de tratamento trombolítico endovenoso em janelas estendidas[37], utilizando métodos avançados de imagem para seleção dos pacientes, demonstrou resutados semelhantes, comprovando o papel fundamental da aplicação de métodos avançados de imagem na seleção de pacientes fora das janelas de tempo convencionais.

## Trombectomia mecânica

O tratamento endovascular do AVEi foi desenvolvido para suprir as limitações do tPA IV, embasado no conceito teórico de que maiores taxas

de recanalização determinariam melhores desfechos clínicos. Nos últimos seis anos, a confirmação científica da absoluta eficácia da trombectomia mecânica definiu o manejo endovascular como terapia de primeira linha (1A de evidência) para tratamento do AVEi agudo com OGV. Estes estudos modificaram o cenário da neurologia vascular, enfatizando ainda mais a importância da estruturação de sistemas de saúde que possam lidar com a complexidade dos pacientes com AVE.

## Oclusão de grande vaso (OGV)

Refere-se a oclusão vascular aguda que prejudica a perfusão cerebral resultando em significativo *déficit* clínico e que é acessível para a trombectomia endovascular. Os seguintes sítios de oclusão normalmente são considerados OGV: artéria carótida interna, artéria cerebral média (segmentos M1 e/ou M2) e artéria basilar.

## Evidências científicas do tratamento endovascular do AVE

No ano de 2015, os resultados dos estudos MR CLEAN[38], EXTEND-IA[39], ESCAPE[8], SWIFT PRIME[40] e REVASCAT[14] confirmaram os significativos benefícios da utilização da trombectomia mecânica no tratamento dos pacientes com AVEi e OGV, nas primeiras 6 a 8h, marcando uma completa mudança de paradigma no manejo do AVE[41,42].

Os dados individuais dos pacientes dos ECRs foram analisados em uma metanálise[43], que demonstrou que o "*number needed to treat* – NNT" do método endovascular para redução de 1 ponto de incapacidade na escala modificada de Rankin (mRS) foi de 2,6. A partir da publicação dos ECRs DAWN[12] e DEFUSE[13], o conceito de "janela terapêutica" perdeu espaço para o conceito de "janela de parênquima", comprovando que pacientes com cérebro viável (penumbra) podem obter ótimos desfechos funcionais, mesmo quando tratados tardiamente. Em 2020, a publicação do estudo RESILIENT[44] confirmou que a trombectomia mecânica em até 8h de evolução, determina melhores desfechos funcionais quando comparado ao tratamento com rtPA IV, consolidando a eficácia do manejo endovascular do AVE, mesmo em sistemas de saúde públicos nos países em desenvolvimento (Figura 5).

## Evidências da eficácia do tratamento endovascular do AVE nos países em desenvolvimento

Existem poucas publicações científicas sobre os resultados da utilização de técnicas endovasculares no manejo do AVEi agudo em países em desenvolvimento.

No Brasil, a grande maioria dos hospitais (públicos e privados) não oferece sequer o tratamento IV na fase aguda do AVE. As unidades de AVE ainda são raras e apenas uma ínfima parcela dos pacientes recebe tratamento endovascular[45,46].

Neste cenário, a organização dos serviços para o imprescindível incremento de complexidade no manejo do paciente com AVE, tende a ser desafiadora.

Em 2020, a publicação do estudo RESILIENT[44] confirmou a trombectomia mecânica até 8h de evolução. Este estudo clínico randomizado realizado no sistema de saúde público brasileiro (SUS), randomizou 221 pacientes com AVE e OGV para os grupos de tratamento com trombectomia mecânica (111 pacientes) + rtPA IV versus rtPA IV (110 pacientes no grupo controle). A idade média foi de 64 anos e NIHSS mediano de 18. Como resultado, 35% dos pacientes tratados com trombectomia obtiveram bom desfecho clínico (mRS≤2) versus 20% no grupo controle.

Com um NNT de 6,6 e superando as limitações logísticas, financeiras, culturais e políticas, o ECR RESILIENT abriu caminho para o estabelecimento da trombectomia mecânica como método de escolha para manejo do AVE com OGV nos países em desenvolvimento.

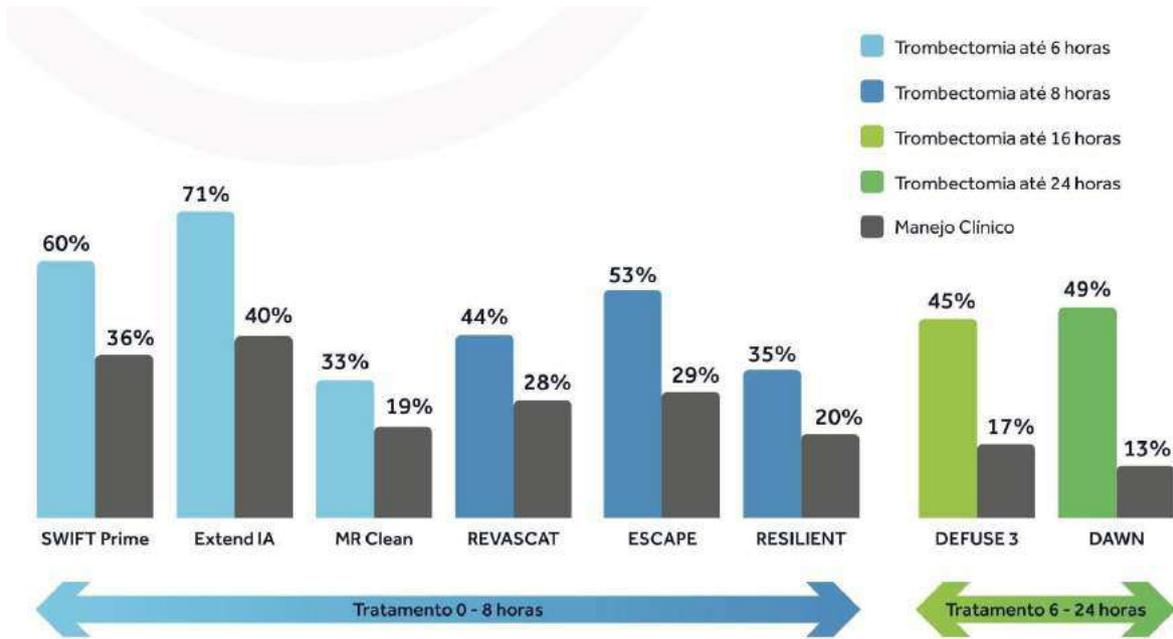



Figura 5: Comparação dos desfechos funcionais de independência neurológica (mRS0-2) dos principais ECRs de trombectomia versus tratamento clínico.

Fonte: Os autores, 2021.

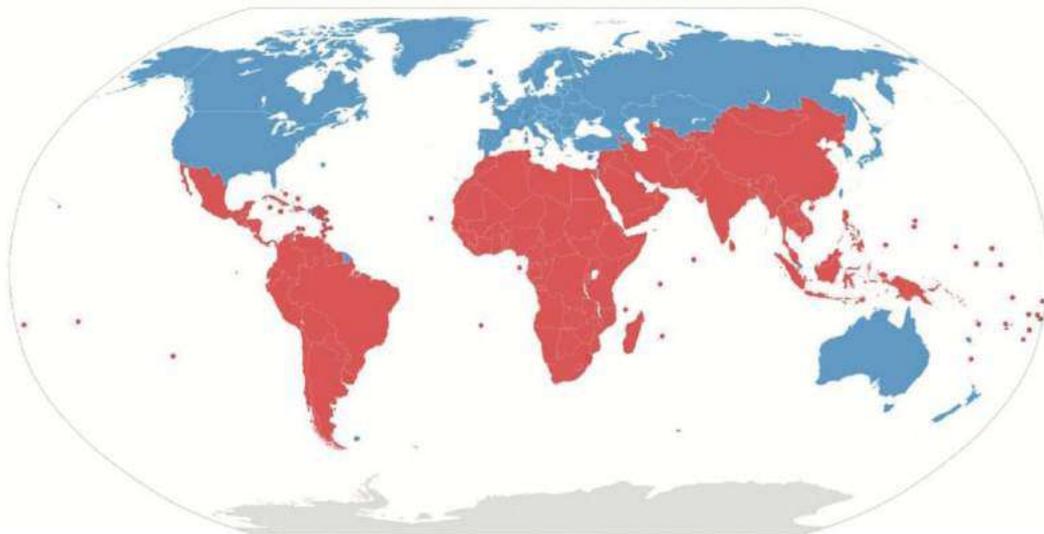



Figura 6: População dos principais ECRs de trombectomia.

Fonte: Os autores, 2021.

### Trombectomia em vasos distais: o conceito de oclusão de vaso médio (OVM)[47]

Os benefícios da trombectomia em territórios mais distais da artéria cerebral média, artéria cerebral anterior, vertebrais e cerebrais posteriores parecem ser promissores, havendo diversas publicações que demonstram a eficácia e segurança do tratamento. Entretanto, os riscos de vasoespasmo e de perfuração vascular parecem ser maiores nestas topografias. As diretrizes de 2019 da AHA/ASA consideram como nível de evidência C classe IIb as intervenções nestes territórios. Na prática clínica, deve-se levar em consideração a história natural das oclusões distais (ACM segmento M3, ACA, ACP), que parece ser mais favorável do que das OGV proximais, entretanto, podem determinar déficits neurológicos incapacitantes. De maneira geral, se os sintomas são incapacitantes, se existe uma área de tecido eloquente em sofrimento e os estudos de imagem demonstram viabilidade tecidual no sítio acometido, o tratamento endovascular é indicado.

## SELEÇÃO DO PACIENTE PARA TRATAMENTO ENDOVASCULAR

### Tempo de evolução

O tratamento endovascular é seguro e efetivo para os pacientes com AVEi e OGV, entretanto seus benefícios são extremamente tempo-dependentes. Mesmo pequenas economias de tempo podem gerar significativos benefícios clínicos: uma diminuição de 20 min no tempo até a reperfusão pode ser traduzida em 3 meses de vida sem sequelas[48]. A maioria dos estudos clínicos incluíram pacientes com tempo de evolução de até 6 a 8h.

### Apresentação clínica

Pacientes com déficits neurológicos significativos (NIHSS ≥8) possuem maiores chances de benefício com o manejo endovascular do AVE. As diretrizes atuais da *American Stroke Association* recomendam com evidência 1A o tratamento de pacientes com NIHSS ≥ 6. Entretanto, existem pacientes com AVEi e oclusão de grande vaso que apresentam quadro clínicos leve a moderado (NIHSS < 8). Nesses pacientes, a decisão deve ser individualizada de acordo com o risco estimado do procedimento e a experiência do serviço. Atualmente, estudos clínicos randomizados estão testando sistematicamente este cenário. De maneira geral, se os sintomas são incapacitantes, se existe uma área de tecido eloquente em sofrimento e os estudos de imagem demonstram viabilidade tecidual no sítio acometido, o tratamento endovascular é indicado.

### Neuroimagem

Outro aspecto da avaliação dos pacientes candidatos ao tratamento endovascular está relacionado ao tipo de imagem disponível. Baseado nas evidências científicas disponíveis até o momento, de 0 a 6h a avaliação tecidual pode ser realizada utilizando-se o escore ASPECTS na TC de crânio sem contraste. Para pacientes entre 6 a 24h, recomenda-se perfusão por TC ou RM.

Geralmente pacientes com ASPECTS ≥6 e janela de tempo dentro de 6 a 8h, são candidatos ao tratamento endovascular. A presença de *mismatch* clínico/radiológico denotando descorrelação entre o estado clínico do paciente, por exemplo alto NIHSS e imagem com pouca/moderada área de infarto, pode ser utilizado como método para selecionar os pacientes que ainda possuam viabilidade tecidual e, consequentemente, possam ter benefício com as terapias de reperfusão.

### Pacientes com grandes áreas de infarto "*large core strokes*"

A análise de registros multicêntricos de pacientes admitidos com ASPECTS 0 a 5 e que foram submetidos a trombectomia mecânica, demonstrou que a reperfusão cerebral foi benéfica, sem aumentar o risco de sangramento cerebral sintomático. Em 2020, existem ECRs desenhados para avaliar a hipótese de que, mesmo grandes áreas de infarto devam ser reperfundidas[49].

## Manejo endovascular das oclusões da artéria basilar

Apesar de amplamente utilizada nos casos de oclusão aguda da artéria basilar, a trombectomia mecânica não possui o mesmo nível de evidência científica, quando comparada ao tratamento de lesões da circulação anterior. Publicado em 2009, o estudo *BASICS*[50] possuía desenho prospectivo não randomizado e avaliou o desfecho de pacientes com OAB[51]. Os grupos comparados foram terapia antitrombótica (antiplaquetários ou anticoagulantes), trombólise endovenosa com rtPA e trombectomia mecânica. Os pacientes tratados com rtPA ou trombectomia apresentaram melhores desfechos do que o grupo com antitrombóticos, porém não houve diferença significativa entre estas duas intervenções.

O estudo clínico randomizado *BASICS*[50] foi apresentado na conferência ESO-WSO em maio de 2020, demonstrando que o tratamento endovascular é efetivo em pacientes com oclusão da artéria basilar e que apresentem déficits neurológicos moderados a severos (NIHSS ≥ 10). Aparentemente, os pacientes com déficits clínicos menos severos (NIHSS <10) apresentaram melhores desfechos com tratamento medicamentoso. Na prática clínica, as oclusões de artéria basilar com apresentação clínica grave (NIHSS ≥10) deverão ser manejadas rotineiramente com trombectomia mecânica, mesmo não existindo evidências de benefício tão robustas como na circulação anterior. Em casos selecionados, sobretudo se não houver alterações sugestivas de lesão irreversível e extensa em tronco cerebral, sugere-se o tratamento endovascular mesmo em janelas de tempo tardias (até 24h do início dos sintomas).

## TÉCNICAS DE TRATAMENTO ENDOVASCULAR

### Técnica “clássica” de trombectomia utilizando-se *stent retriever*

A utilização de *stent retriever* no contexto do AVEi agudo com oclusão de grande vaso demonstrou altas taxas de recanalização e baixos índices de complicação. Os *stent retrievers* são dispositivos em forma de *stents*, autoexpansíveis que podem ser completamente resgatados após seu implante. Estes dispositivos propiciam, além da imediata restauração de fluxo, a possibilidade de resgate do trombo/coágulo caracterizando a trombectomia mecânica. As taxas de recanalização vascular *(TICI 2b e 3)* utilizando-se esta técnica podem aproximar-se de 80%, e sua utilização está relacionada a significativa melhora de desfechos clínicos. A técnica é comprovadamente segura, com mínimas taxas de sangramento cerebral e mortalidade nos ECRs publicados.

### Técnica “clássica” de trombectomia utilizando-se aspiração

A técnica de aspiração para tratamento do AVEi, utilizando-se cateteres de acesso distal neurovasculares de grande lume, é bastante praticada e existe comprovação da não inferioridade nas taxas de recanalização e de desfecho clínico, quando comparada a técnica com *stent retriever*. O estudo *ASTER (Contact aspiration versus stent retriever for successful revascularization)*[52] demonstrou não haver diferença nas taxas de recanalização quando utilizado aspiração versus *stent retriever*. Subsequentemente, o estudo COMPASS *(Comparison of direct aspiration versus stent retriever as a first approach)*[53] demonstrou a não inferioridade da técnica de aspiração no desfecho funcional (mRs) dos pacientes acometidos.

### Técnica “combinada” de trombectomia: aumentando a taxa de “*TICI 3* na primeira passada”

A utilização da técnica de dupla aspiração através de cateter guia balão (CGB) e cateter de acesso distal (cateter de aspiração de grande lume), associado à *stent retriever* é considerada atualmente a técnica com maior eficácia. A utilização de cateter guia balão é, sempre que possível, imprescindível, pois comprovadamente está associada a melhores taxas de recanalização, menor tempo de procedimento e, consequentemente, melhores

desfechos clínicos[54-56].

O tratamento de fase aguda do paciente com AVE deve ser encarado como uma sucessão de eventos que iniciam no reconhecimento dos sintomas, direcionamento da vítima para centro capacitado, confirmação da suspeita clínica, seleção dos pacientes candidatos ao tratamento, avaliação do tipo de tratamento com maior probabilidade de benefício clínico, rápida implementação terapêutica, manutenção dos cuidados de prevenção de complicações e reabilitação precoce. Encarando-se desta forma o manejo do AVE, fica claro que a trombectomia mecânica nada mais é do que uma pequena parcela do complexo manejo do paciente.

Parte-se do pressuposto de que os centros de AVE que fazem (ou planejam fazer) o tratamento endovascular nos pacientes com AVEi devido a OGV, já possuam experiência e organização no manejo do AVE, cumprindo os requisitos mínimos estabelecidos pelas diretrizes atuais, tais como, unidade de AVE, neurologista e serviço de imagem 24/7, além de constante análise de indicadores, assegurando assim, a qualidade do serviço prestado para o paciente e comunidade (Figura 7).

## CRANIECTOMIA E DUROTOMIA NO AVEI

Em um grupo específico de pacientes acometidos AVEi, especialmente nos que sofreram infartos cerebrais extensos do território da artéria cerebral média, pode ocorrer o desenvolvimento de edema cerebral, uma das mais graves complicações da isquemia de tecido neuronal[57]. Devido à gravidade do quadro, uma vez que a mortalidade pode chegar a 80%, a intervenção cirúrgica deverá ser realizada precocemente quando recomendada, isto é, na presença de sinais que sugiram infarto extenso e a depender do grau de desvio da linha média. Uma análise de três estudos – DECIMAL, DESTINY e HAMLET – controlados e randomizados, publicada em 2007, abrangendo 93 pacientes entre 18 e 60 anos, demonstrou redução da mortalidade de 78% para 29% ao se realizar cirurgia descompressiva dentro de 48h do *ictus*, em casos de infarto maligno da artéria cerebral média[58].

## UNIDADE DE AVE

As unidades de AVE representam o modelo de tratamento mais eficaz no tratamento de pacientes acometidos por AVE[23-25] (nível de recomendação IA), caracterizadas por uma área física restrita aos pacientes com AVE, com modelo de atendimento baseado em equipe multidisciplinar especializada no tratamento de pacientes com AVE, com protocolos e condutas bem definidos nas diversas especialidades envolvidas no cuidado do paciente, tendo como principais focos:

- atendimento de fase aguda (U-AVE – Aguda);
- investigação da etiologia do AVE;
- inserção de medidas de prevenção secundária precocemente;
- reabilitação precoce;
- avaliação de disfagia antes de começar a dieta oral;
- educação para pacientes e familiares/cuidadores, tendo participação nas visitas médicas e interdisciplinares;
- treinamento continuado das equipes envolvidas no cuidado do paciente com AVE; e
- enfermagem envolvida no processo reabilitador.

Os pacientes atendidos em U-AVE têm maior chance de sobreviver e tornam-se mais independentes. Esse benefício persiste mesmo após 10 anos do evento[59,60].

Um estudo brasileiro randomizado e controlado demonstrou que a morbimortalidade de pacientes internados na U-AVE do Hospital Municipal São José de Joinville foi menor, quando comparada aos

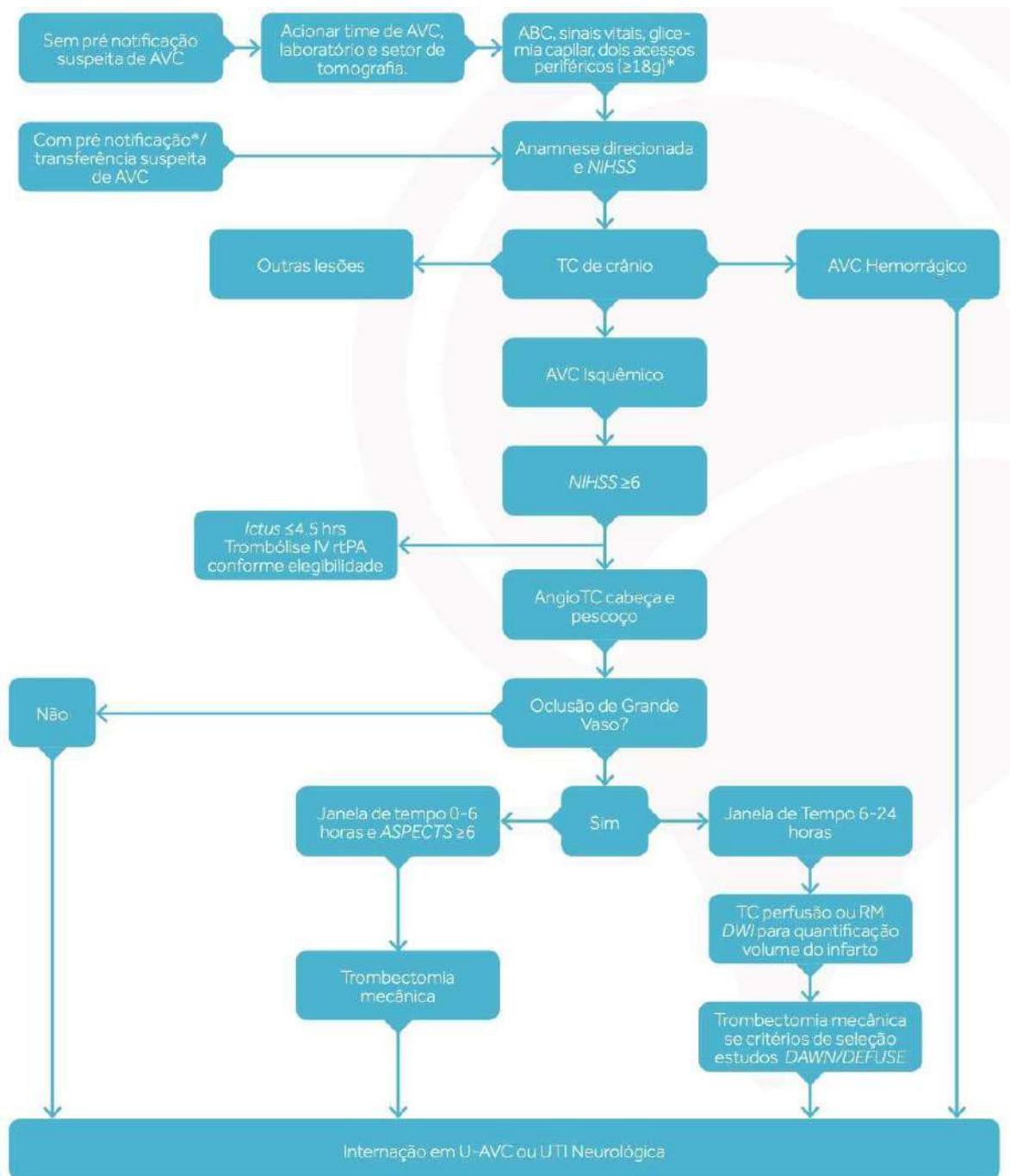



Figura 7: Fluxograma proposto de atendimento ao paciente com suspeita de AVE agudo.

Fonte: Os autores, 2021.

pacientes internados na enfermaria de medicina interna do mesmo hospital. Ambos os grupos foram submetidos ao mesmo tratamento e investigação e dispunham dos mesmos recursos técnicos, exceto pela assistência multidisciplinar da U-AVE[61].

Uma metanálise publicada pela *Cochrane Stroke Group*[62], em 2013, identificou os seguintes pontos, realizados na U-AVE, relacionados aos melhores desfechos dos pacientes internados em U-AVE:

- melhor acurácia diagnóstica;
- melhor cuidado de enfermagem;
- mobilização precoce;
- reabilitação precoce; e
- maior eficácia na prevenção de complicações da imobilidade.

O mesmo estudo evidenciou menor tempo médio de internação, devido menor número de complicações imobilidade e disfagia[62].

## ETIOLOGIA E PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

É de extrema importância o conhecimento da etiologia do AVEi ou AIT, uma vez que tem implicação direta na prevenção secundária da doença. Vários podem ser os mecanismos etiológicos, os quais são ilustrados na Figura 8:

Para a investigação básica do AVE, os seguintes exames devem ser realizados:

- topografia: TC ou RM de crânio;
- vasos: US carótidas e vertebrais / *Doppler* transcraniano;
- cardíaco estrutural: ecocardio transtorácico;
- cardíaco ritmo: ECG 12 derivações; e
- hematológico/LAB: hemograma, glicemia, VHS, creatinina, ureia, eletrólitos, coagulograma, colesterol e triglicerídeos, sorologia para Lues.

Pacientes cuja etiologia não foi definida após esta fase de investigação são habitualmente submetidos a uma segunda etapa de exames:

- angioTC ou angioRM da circulação cervical e encefálica: suspeita de dissecção arterial, estenoses intra ou extracranianas, outras arteriopatias não ateroscleróticas;
- holter cardíaco de 24h: suspeita de FA paroxística ou cardiopatia atrial;
- doppler transcraniano com *bubble test*: suspeita de PFO, estenoses intracranianas;
- ecocardio transesofágico: suspeita de fonte cardioembólica não detectada pelos métodos anteriores;
- investigação de trombofilia: especialmente paciente com histórico de outros eventos trombóticos não usuais;
- líquor: suspeita de neuroinfecção (lues e cisticercose) ou vasculite;
- arteriografia cervical e cerebral: suspeita de doenças arteriais não detectadas pelos métodos anteriores; e
- testes genéticos: suspeitas de causas monogênicas como CADASIL, CARASIL e COL4A1.

### Controle da pressão arterial

A hipertensão é o fator de risco mais relacionado ao AVE, tanto isquêmico como hemorrágico, e, portanto, deve ter um controle rigoroso. Ela está fortemente relacionada à doença aterosclerótica e a recorrência do AVE[63,64]. Para a prevenção secundária de AVE, os limites superiores devem ser 140/90 mmHg. Em casos de AVE lacunar, o limite de pressão arterial sistólica passa a ser 130 mmHg[65].

Figura 8: Principais subtipos etiológicos de acordo com a classificação de TOAST.

Fonte: Os autores, 2021.

### Hipolipemiantes

As estatinas são consideradas terapias de primeira linha em casos de dislipidemia após AVE[66,67] e devem ser iniciadas durante a internação do AVE.

### Controle glicêmico

O rastreio para investigação de diabetes *mellitus* deve ser realizado para todos os pacientes após evento de AVE ou AIT. De forma geral, a HbA1c pode ser mais precisa do que outros testes de rastreio no período pós evento cerebrovascular[68] (Classe IIa, Nível de evidência C).

### Terapia antiplaquetária

A terapia antitrombótica, realizada com abordagem antiplaquetária, é recomendada para a prevenção secundária na maioria dos subtipos de AVEi, incluindo o AVE lacunar[69], ateroma do arco aórtico[70], dissecção de artéria cervical[71] e aterosclerose intracraniana[72], à exceção de AVE cardioembólico, por fibrilação atrial ou doença cardíaca valvar. Dentro das primeiras 48h, a aspirina deve ser iniciada a fim de se evitar recorrência precoce[73,74].

Em casos de AVE menor ou AIT[75], recomenda-se a administração de uma dose de ataque de AAS e clopidogrel (300mg), medicações que devem ser continuadas por 21 dias e iniciadas em até 3 dias após o *ictus*[76-78]. A terapia crônica de AAS, associada a clopidogrel não tem recomendação para a prevenção de AVE[79]. O ticagrelor associado ao AAS demonstrou superioridade na prevenção de AVE ou óbito em pacientes com AVEi menor ou AIT de alto risco, este benefício foi mais significativo nos pacientes com estenoses cervicocraniais acima de 30%[80].

## AVE DE ETIOLOGIA ATEROTROMBÓTICA

### Doença aterotrombótica de vasos intracranianos

Nos casos em que a estenose arterial intracraniana é responsável pelo evento isquêmico, um manejo clínico agressivo deve ser iniciado. Este deve incluir a terapia anti-plaquetária dupla com AAS e clopidogrel por 90 dias[81], além de anti-hipertensivos, estatina, mudança do estilo de vida, controle de diabetes *mellitus*, atividade física, cessação de tabagismo e perda de peso.

Em recorrência de AVE ou AIT, a despeito do tratamento clínico otimizado, deve-se avaliar a possibilidade da realização de angioplastia isolada ou com colocação de *stent*[81].

### Doença aterotrombótica de carótidas extracranianas

Todos os pacientes com doença de carótida devem receber tratamento clínico, o qual inclui estatina e antiagregação plaquetária, além de mudança dos fatores de risco[81].

A intervenção cirúrgica não oferece benefícios em casos de estenose < 50% e está contraindicada nos pacientes que possuem estenose < 30%.

Se houver presença de estenose crítica da artéria carótida ipsilateral (70 a 99%), está recomendada a angioplastia com *stent* ou endarterectomia, em até seis meses após o AVE ou AIT, a depender dos fatores individuais de cada paciente, como idade, sexo e comorbidades, quando o risco de morbimortalidade perioperatória for menor que 6%[81].

### Doença aterotrombótica de artérias vertebrais extracranianas

O tratamento clínico é recomendado pela AHA/*American Stroke Association*, para todos os pacientes com estenose de artéria vertebral extracraniana sintomática e inclui antiagregação plaquetária, estatina, controle pressórico e mudança do estilo de vida[81]. A revascularização, por angioplastia ou endarterectomia, está indicada nos casos em que há recorrência dos sintomas apesar do tratamento clínico.

## Anticoagulação

A prevenção secundária com anticoagulantes está indicada nos casos de AVE de origem cardioembólica e pode ser realizada com varfarina ou anticoagulantes orais diretos (NOACs). São indicações:

- fibrilação ventricular não valvar;
- trombo em átrio ou ventrículo esquerdos;
- IAM com supra de ST de parede anterior com formação de trombo em VE;
- acinesia ou discinesia apical anterior (indicação de anticoagulação por três meses após o infarto);
- dispositivo mecânico de assistência ventricular esquerda;
- fração de ejeção de VE < 35%; e
- doença cardíaca valvar, incluindo doença valvar mitral reumática ou válvulas cardíacas protéticas mecânicas na posição aórtica ou mitral;

## AVE DE OUTRAS ETIOLOGIAS

### Dissecção arterial

A dissecção de artéria carótida ou vertebral são causas relativamente comuns de AVE ou AIT, especialmente em pacientes jovens. Pode ser relacionada a trauma, entretanto pode ocorrer espontaneamente ou por trauma simples.

É controversa a opção ideal para prevenção secundária após um evento de dissecção arterial. A estratégia pode incluir anticoagulação, terapia antitrombótica, angioplastia com ou sem *stent*, ou conduta conservadora.

A recomendação da AHA/*American Stroke Association* é tratamento antitrombótico com antiplaquetários ou anticoagulantes por pelo menos três a seis meses[81]. Em casos de recorrência, deve-se considerar terapia endovascular com *stent*[81]. O tratamento cirúrgico pode ser avaliado em casos de recorrência apesar da terapia adequada antitrombótica e falha do tratamento endovascular[81].

### Forame oval patente

Dois ensaios clínicos evidenciaram diminuição do risco de AVE recorrente após fechamento percutâneo de forame oval patente (FOP) em pacientes com AVE criptogênico[82,83], em oposição a estudos anteriores que não mostraram benefício[84,85], o que corrobora a relação causal entre FOP e AVEi e justifica criteriosa consideração do fechamento em pacientes selecionados.

O escore de risco de embolia paradoxal (RoPE), uma ferramenta objetiva, pode auxiliar a avaliar a probabilidade de o FOP estar associado ao AVEi[86].

Em pacientes jovens, com AVE de aparência embólica, sem comorbidades vasculares e um grande FOP e a associação de aneurisma do septo atrial à relação causal é ainda mais forte. Uma vez que a recorrência de AVE relacionada a FOP é baixa, deve haver discussão entre uma equipe multidisciplinar, que envolve neurologista e cardiologista intervencionista, a fim de determinar entre terapia medicamentosa ou fechamento do FOP.

## Reabilitação

Em virtude dos avanços terapêuticos recentes, um maior número de pacientes sobrevive ao AVE e parte significativa desses pacientes apresenta sequelas neurológicas[87].

Nos países desenvolvidos, o AVE é a principal causa de incapacidade[88]. Dessa maneira, os pacientes com sequelas pós-AVE devem ter acesso garantido à reabilitação[89], cujos principais objetivos são:

- auxiliar na recuperação das habilidades funcionais que o paciente perdeu em consequência do AVE;
- proporcionar novas formas de adaptação

a incapacidades que não podem ser recuperadas;

- tornar o paciente o mais independente possível nas atividades da vida diária básicas e instrumentais (comunitárias), retornar a exercer as suas atividades de lazer e laborativa, se ele assim desejar; e

- dar suporte ao paciente e à família, tanto social quanto psicológico;

Para obter melhor resultado, a reabilitação deve seguir os seguintes princípios:

- acesso rápido, pois a capacidade de reparação após o dano cerebral (neuroplasticidade), ocorre de forma mais intensa nos 3 meses pós-AVE, principalmente para déficit motor;

- utilizar de terapias baseadas em atividades que devem ter alta intensidade para maior benefício; e

- adequação da técnica a ser utilizada de acordo com as necessidades e preferências do paciente[89].

## CONCLUSÃO

O AVE isquêmico é uma das doenças da área neurológica que apresentou os maiores avanços terapêuticos nas últimas duas décadas, possuindo tratamentos de fase aguda muito eficazes. Entretanto, o desafio, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil, é organizar os serviços que prestam atendimento aos pacientes com AVE, para que essas intervenções sejam adequadamente alocadas e estejam disponíveis para o maior número de pacientes. Portanto, todos os pontos de atenção ao paciente com AVE devem interagir para o sucesso dessa cadeia assistencial, na sua função essencial que é a redução da carga do AVE para o paciente, seus familiares e sociedade.

## REFERÊNCIAS


1. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18(5):439-458.

2. World Stroke Organization. WSO global stroke fact sheet. WSO. 2019. Disponível em: https://www.world-stroke.org/publications-and-resources/resources/global-stroke-fact-sheet.

3. Kidwell CS, Wintermark M. The role of CT and MRI in the emergency evaluation of persons with suspected stroke. Curr Neurol Neurosci Rep. 2010;10(1):21-28.

4. Liebeskind DS. Collateral Circulation. Stroke. 2003;34(9):2279-2284.

5. Romero JR, Pikula A, Nguyen TN, Nien Y-L, Norbash A, Babikian VL. Cerebral collateral circulation in carotid artery disease. Curr Cardiol Rev. 2009;5(4):279-288.

6. Campbell BC, Christensen S, Tress BM, *et al*. Failure of collateral blood flow is associated with infarct growth in ischemic stroke. J Cereb Blood Flow Metab. 2013;33(8):1168-1172.

7. Hwang Y-H, Kang D-H, Kim YW, Kim Y-S, Park SP, Liebeskind DS. Impact of time-to-reperfusion on outcome in patients with poor collaterals. AJNR Am J Neuroradiol. 2015;36(3):495- 500.

8. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thorton J, *et al*. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2015;372:1019–1030.

9. Yuh WT, Alexander MD, Ueda T, *et al*. Revisiting Current Golden Rules in Managing Acute Ischemic Stroke: Evaluation of New Strategies to Further Improve Treatment Selection and Outcome. AJR Am J Roentgenol. 2017;208(1):32-41.

10. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, *et al*. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2015;372(24):2296-2306.

11. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, *et al*. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. Stroke. 2011 Mar;42(3):693-699.

12. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, *et al*. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med. 2018;4:11–21.

13. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, *et al*. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. N Engl J Med. 2018;378(8):708-718.

14. Ribo M, Molina CA, Cobo E, *et al*. Association between time to reperfusion and outcome is primarily driven by the time from imaging to reperfusion. Stroke. 2016;47(4):999-1004.

15. Rocha M, Jovin TG. Fast versus slow progressors of infarct growth in large vessel occlusion stroke: clinical and research implications. Stroke. 2017;48:2621-2627.

16. Rocha M, Desai SM, Jadhav AP, Jovin TG. Prevalence and temporal distribution of fast and slow progressors of infarct growth in large vessel occlusion stroke. Stroke. 2019;50:2238-2240.

17. Moro CHC, de Magalhães PSC, Longo AL, *et al*. Guia de Implementação de Centro de AVE. 1. ed.;2017. p. 354.

18. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. Neurology. 2005;64(5):817-820.

19. Rothwell PM, Giles MF, Chandrateva A, *et al*. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. Lancet. 2007;370(9596):1432-1442.

20. Lavallee PC, Meseguer E, Abboud H, *et al*. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. Lancet Neurol. 2007;6(11):953-960.

21. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, *et al*. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. AJNR Am J Neuroradiol. 2001;22(8):1534–42.

22. Silva GS, Nogueira RG. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. Continuum (Minneap Minn). 2020;26(2):310–331.

23. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, *et al*. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Int J Stroke. 2016 Jan;11(1):134-47.

24. Provost C, Soudant M, Legrand L, *et al*. Magnetic Resonance Imaging or Computed Tomography Before Treatment in Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2019;50(3):659–664.

25. Fassbender K, Walter S, Grunwald IQ, *et al*. Prehospital stroke management in the thrombectomy era. Lancet Neurol. 2020;19(7):601-610.

26. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, *et al* Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44(3):870-947.

27. Kobayashi A, Czlonkowska A, Ford GA, *et al*. European Academy of Neurology and European Stroke Organization consensus statement and practical guidance for pre-hospital management of stroke. Eur J Neurol. 2018;25(3):425-433.

28. Douglas VC, Tong DC, Gillum LA, *et al*. Do the Brain Attack Coalition's criteria for stroke centers improve care for ischemic stroke? Neurology. 2005;64(3):422-7.

29. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, *et al*. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44(3):870-947.

30. Lyden P, Brott T, Tilley B, *et al*. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. Stroke. 1994;25(11):2220-2226.

31. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 1995;333(24):1581-1587.

32. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, *et al*. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2016;47(2):581-641.

33. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, *et al*. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. N Engl J Med. 2018;379(7):611–22.

34. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, *et al*. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4·5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. Lancet Neurol. 2011;10(11):978-986.

35. Rimmele DL, Thomalla G. Wake-up stroke: clinical characteristics, imaging findings, and treatment option - an update. Front Neurol. 2014;5:35.

36. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, *et al*. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. N Engl J Med. 2019;380(19):1795–803.

37. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, *et al*. Extending thrombolysis to 4·5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2019;394(10193):139-147.

38. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, *et al*. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2015;372(1):11-20.

39. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, *et al*. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. N Engl J Med. 2015;372(11):1009-1018.

40. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, *et al*. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. N Engl J Med. 2015;372(24):2285-2295.

41. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, *et al*. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2015;372(1):11-20.

42. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, *et al*. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2015;372(24):2296-2306.

43. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, *et al* Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet. 2016;387(10029):1723-1731.

44. Martins SO, Mont'Alverne F, Rebello LC, *et al*. Thrombectomy for Stroke in the Public Health Care System of Brazil. N Engl J Med. 2020;382(24):2316-2326.

45. Martins SC, Pontes-Neto OM, Alves CV, de Freitas GR, Filho JO, Tosta ED, Cabral NL; Brazilian Stroke Network. Past, present, and future of stroke in middle-income countries: the Brazilian experience. Int J Stroke. 2013;8 Suppl A100:106-11.

46. Martins SCO, Sacks C, Hacke W, *et al*. Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. Lancet Neurol. 2019;18(7):674-683.

47. Goyal M, Ospel JM, Menon BK, Hill MD. MeVO: the next frontier? J Neurointerv Surg. 2020;12(6):545-547.

48. Meretoja A, Keshtkaran M, Tatlisumak T, Donnan GA, Churilov L. Endovascular therapy for ischemic stroke: Save a minute – save a week. Neurology. 2017;88(22):2123-2127.

49. Kaesmacher J, Chaloulos-Iakovidis P, Panos L, *et al*. Mechanical Thrombectomy in Ischemic Stroke Patients With Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score 0–5. Stroke. 2019;50(4):880–888.

50. Schonewille WJ, Wijman CAC, Michel P, *et al*. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. Lancet Neurol. 2009;8(8):724-730.

51. Schulte-Altedorneburg G, Liebig T, Brückmann H, Jansen O. Treatment of basilar artery occlusion: a prospective randomised therapeutic study is needed. Lancet Neurol. 2009;8(12):1084-1085.

52. Lapergue B, Blanc R, Gory B, *et al*. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(5):443–10.

53. Turk AS, Siddiqui AH, Mocco J. A comparison of direct aspiration versus stent retriever as a first approach ("COMPASS"): protocol. J Neurointerv Surg. 2018;10(10):953-957.

54. Zaidat OO, Mueller-Kronast NH, Hassan AE, *et al*. Impact of Balloon Guide Catheter Use on Clinical and Angiographic Outcomes in the STRATIS Stroke Thrombectomy Registry. Stroke. 2019;50(3):697-704.

55. Nguyen TN, Malisch T, Castonguay AC, *et al*. Balloon Guide Catheter Improves Revascularization and Clinical Outcomes With the Solitaire Device. Stroke. 2014;45(1):141-145.

56. Nguyen TN, Castonguay AC, Nogueira RG, *et al*. Effect of balloon guide catheter on clinical outcomes and reperfusion in Trevo thrombectomy. J Neurointerv Surg. 2019;11(9):861-865.

57. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, *et al*. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44(3):870-947.

58. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. Cerebrovasc Dis. 2008;25(5):457–507.

59. Indredavik, B, Slørdahl SA, Bakke F, Rokseth R, Håheim LL. Stroke unit treatment. Long-term effects. Stroke. 1997;28(10):1861-1866.

60. Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rokseth R, Hâheim LL. Stroke unit treatment. 10-year follow-up. Stroke. 1999;30(8):1524-1527.

61. Cabral NL, Moro C, Silva GR, Scola RH, Werneck LC. Study comparing the stroke unit outcome and conventional ward treatment. Arq Neuro-Psiquiatr. 2003;61:188–19.

62. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane Database Syst Ver. 2013;2013(9):CD000197.

63. Hackam DG, Spence JD. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke: a quantitative modeling study. Stroke. 2007;38(6):1881–1885.

64. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1923–1994.

65. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, *et al*. 2017 ACC/AHA/AAPA/ ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. Circulation. 2018;138(17):e484–e594.

66. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, *et al*. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006;355(6):549–559.

67. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, *et al*. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003;361(9364):1149–1158.

68. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, *et al*. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019;50:e344–e418.

69. SPS3 Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. N Engl J Med. 2012;367(9):817–825.

70. Hart RG, Sharma M, Mundl H, *et al*. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. N Engl J Med. 2018;378(23): 2191–2201.

71. Markus HS, Levi C, King A, Madigan J, Norris J. Antiplatelet therapy vs anticoagulation therapy in cervical artery dissection: the cervical artery dissection in stroke study (CADISS) randomized clinical trial final results. JAMA Neurol. 2019;76(6):657–664.

72. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, *et al*. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. N Engl J Med. 2011;365(11):993-1003.

73. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy–I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ. 1994;308(6921):81-106.

74. Sandercock PA, Counsell C, Tseng M-C, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(3):CD000029.

75. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, *et al*. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. Lancet. 2007;369(9558): 283–292.

76. Wang Y, Wang Y, Zhao X, *et al*. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2013;369(1):11-19.

77. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, *et al*. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. N Engl J Med. 2018;379(3):215-225.

78. Johnston SC, Elm JJ, Easton JD, *et al*. Time course for benefit and risk of clopidogrel and aspirin after acute transient ischemic attack and minor ischemic stroke. Circulation. 2019;140(8):658-664.

79. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM, *et al*. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364(9431):331-337.

80. Amarenco P, Denison H, Evans SR, *et al*. Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Nonsevere Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack of Atherosclerotic Origin. Stroke. 2020;51(12):3504-3513.

81. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, *et al*. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019;50:e344–e418.

82. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, *et al*. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. N Engl J Med. 2017;377(11): 1033–1042.

83. Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B, *et al*. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. N Engl J Med. 2017; 377(11):1011–1021.

84. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, *et al*. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. N Engl J Med. 2012;366(11):991-999.

85. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, *et al*. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. N Engl J Med. 2013;368(12):1083-1091.

86. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, *et al*. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. Neurology. 2013;81(7):619-625.

87. Joundi RA, Smith EE, Yu AYX, Rashid M, Fang J, Kapral MK. Temporal Trends in Case Fatality, Discharge Destination, and Admission to Long-term Care After Acute Stroke. Neurology. 2021;96(16):e2037-e2047.

88. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, *et al*. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from de American Heart Association. Circulation. 2015;131(4):e29-322.

89. Winstein CJ, Stein J, Arena R, *et al*. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2016;47(6):e98-e169.

# CAPÍTULO 14

# EMBOLIA PARADOXAL

**Vanessa Rizelio**

**Kristel Larisa Back Merida**

## INTRODUÇÃO

O acidente vascular encefálico (AVE) ocupa o segundo lugar entre as principais causas de morte no Brasil, atrás apenas dos óbitos por doenças cardíacas isquêmicas[1]. É também uma das principais doenças que geram incapacidade do mundo.

Idealmente, o AVE isquêmico deve sempre ser classificado quanto a sua etiologia primária para definição de tratamento, e assim reduzir a chance de recorrência. O AVE criptogênico (sem causa definida) faz parte da classificação TOAST, uma das mais utilizadas na prática clinica, e é definido como um evento que não é atribuido a aterosclerose de grandes vasos, doença de pequenos vasos (lacuna), cardioembolia ou outras causas definidas (dissecção artérial, relacionado a neoplasia, etc). Também é classificado quando o paciente tem duas ou mais potenciais causas para o AVE. Aproximadamente um terço de todos os AVE são classificados como criptogênicos[2,3].

Devido a grande heterogeneidade dentre os AVE criptogênicos, em 2014, Hart *et al*. propuseram uma nova classificação: ESUS (*Embolic strokes of undetermined source*, ou AVE embólico de origem indeterminada)[4]. O diagnóstico de ESUS deve respeitar algumas características bem definidas, excluindo as seguintes situações (Quadro 1):

1. AVE lacunar demonstrado em tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de crânio, definido como infarto subcortical com área <1,5cm em exame de TC e < 2cm na sequência difusão da RM (Figura 1);
2. aterosclerose intracraniana ou de vasos cervicais com estenose ≥50% no território artérial acometido;
3. fontes cardioembólicas de alto risco: fibrilação atrial crônica ou paroxística, *flutter* atrial sustentado, trombo intracardíaco, mixoma atrial, valva cardíaca protética, estenose mitral, infarto agudo do miocárdio nas últimas 4 semanas, fração de ejeção de ventrículo esquerdo <30%, vegetação valvar ou endocardite infecciosa;
4. finalmente, outras causas menos comuns, como infarto migranoso, dissecção artérial, síndrome da vasoconstrição cerebral reversível (SVCR) também devem ser excluídas. Essas condições apesar de raras são mais comumente vistas em jovens e devem ser consideradas.

| ESUS | |
|---|---|
| Critérios para diagnóstico | Investigação proposta |
| • AVE isquêmico não lacunar na imagem de TC (<1,5cm) ou RM (<2cm).<br>• Ausência de aterosclerose intra ou extracraniana com estenose ≥50% no território arterial da área isquêmica.<br>• Ausência de fonte cardioembólica de alto risco para embolia.<br>• Sem outra causa específica para AVE (dissecção arterial, vasculite, etc.) | TC ou RM de crânio |
| | Eletrocardiograma 12 derivações |
| | Ecocardiograma transtorácico |
| | Monitoração de ritmo cardíaco ≥24 h |
| | Imagem de vasos intra e extracraniana (Arteriografia cerebral, angiografia por TC ou RM, ou ultrassom de vasos cervicais e doppler transcraniano). |

Quadro 1: ESUS (*embolic stroke of unknown source*), critérios diagnósticos e investigação. AVE: acidente vascular encefálico; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

Fonte: Hart *et al.*, 2014 [4].

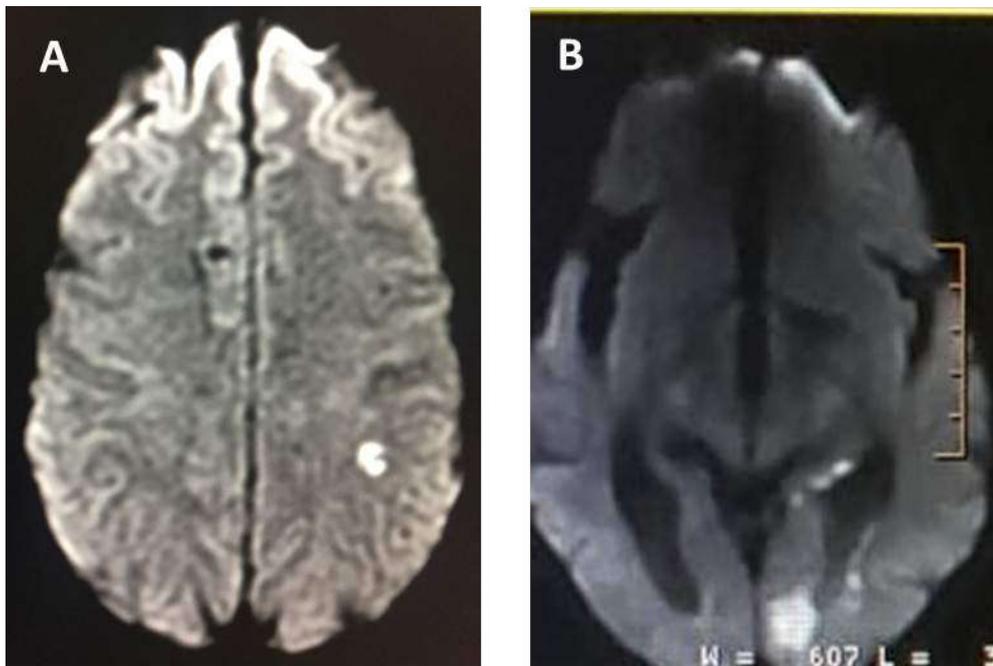



Figura 1: Ressonância magnética, axial em difusão, AVE isquêmico classificado como ESUS. A: Mulher, 46 anos, hígida, identificado FOP com *shunt* grande. B: Mulher, 90 anos, dislipidemia, identificada cardiopatia atrial. AVE: acidente vascular cerebral; FOP: forame oval patente.

Fonte: Os autores, 2021.

Dentre as potenciais causas para ESUS estão: cardiopatia atrial, fibrilação atrial subclínica, endocardite não-bacteriana, embolia paradoxal, ateroembolia a partir do arco aórtico, ou de placas com estenoses menores de 50%, coagulopatia relacionada ao câncer[4].

## QUADRO CLÍNICO

A embolia paradoxal (EP), ou *shunt* direita-esquerda (SDE), é definido como um coágulo formado no sistema venoso (principalmente veias profundas dos membros inferiores) que passam do átrio direito para o esquerdo, chegando à circulação arterial e, pelo fluxo artérial, os êmbolos podem levar a oclusão de uma artéria. As situações que podem provocar este fenômeno são: forame oval patente (FOP), comunicação interatrial (CIA) e fistulas arterio-venosas pulmonares.

A EP é um mecanismo possível para explicar grande parte de condições associadas ao FOP, principalmente os AVE criptogênicos e ESUS. O FOP também é associado a diversas outras condições clinicas como migrânea, embolia periférica (incluindo IAM e infarto renal), síndrome da descompressão em mergulhadores, entre outros. A EP através do FOP também pode piorar sintomas em pacientes com doenças pulmonares crônicas, apneia obstrutiva do sono e síndrome platipneia – ortodeoxia (dessaturação de oxigênio na posição ortostática)[5,6].

## Embolia paradoxal e o AVE isquêmico

A relação entre FOP e AVE é historicamente controversa. Aproximadamente 25% da população possui FOP e essa condição por si só não parece exercer um aumento de risco para um AVE isquêmico, sendo um achado incidental na maioria da população[7]. A prevalência de FOP na população adulta é de 15 a 25% em exames de ecocardiografia e 15 a 35% em autópsias[8].

A primeira associação entre FOP e AVE foi descrita em 1877 por Julius Conheim, um patologista alemão que após necropsia de uma mulher de 35 anos que sofreu um AVE fatal, encontrou trombose extensa dos membros inferiores e FOP de grande tamanho. Conheim levantou a hipótese de que esse trombo poderia ter migrado do membro inferior e facilmente atravessado o átrio direito para o esquerdo, chegando à artéria cerebral[9].

O FOP é uma abertura em *flap* entre o septo *primum* e o septo *secundum* no átrio, que facilita a circulação do sangue oxigenado durante o período fetal (Figura 2), pois o sangue oxigenado é recebido através da veia umbilical na veia cava inferior. No átrio direito, o gradiente de pressão faz com que o sangue passe pelo forame oval em direção ao átrio esquerdo e para a circulação sistêmica. Após o nascimento, a queda da resistência vascular no leito pulmonar diminui a pressão das câmaras cardíacas direitas, e o consequente aumento da pressão das câmaras esquerdas "empurram" o *septum primum* contra o secundum, fechando o forame oval em 75% das pessoas até os 2 anos de idade[6].

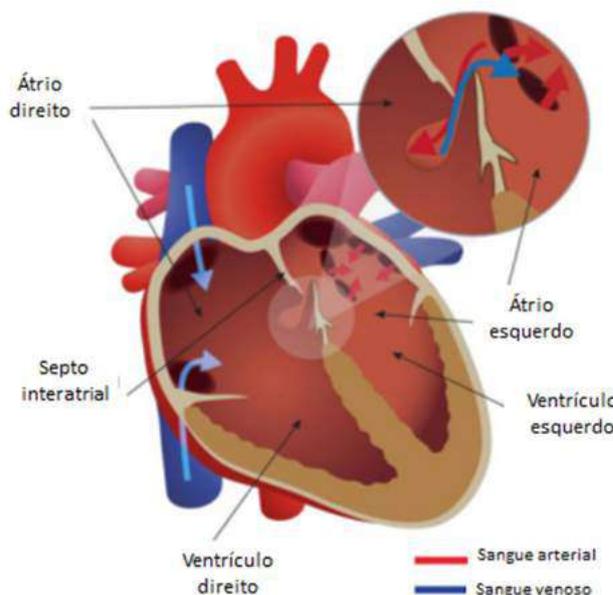



Figura 2: Ilustração esquemática do forame oval patente e do fenômeno de shunt direita-esquerda.

Fonte: Adaptado de Alakbarzade *et al.*, 2020[17].

Estudos *post mortem* encontraram um tamanho médio de FOP em adultos de 4,9m

(variando de 1 a 19 mm). O risco de embolia paradoxal aumenta conforme o tamanho do FOP, além de outras alterações anatômicas, como aneurisma de septo atrial (aumenta o risco de AVE em até 20 vezes), rede de Chiari (formação de trombo *in situ*), tamanho do FOP maior que 2 mm e grande passagem de microbolhas no exame de Doppler transcraniano (DTC). O estudo da anatomia do FOP é fundamental para estratificação de risco e planejamento cirúrgico[8,10].

A detecção de trombose venosa profunda (TVP) é encontrada em até 20% dos pacientes com AVE agudo classificados como criptogênico comparado a 4% dos pacientes que possuem uma causa definida. Tal achado pode indicar uma relação maior com o FOP, devendo, portanto ser investigado[11].

Metade dos pacientes com AVE criptogênico possuem FOP, e como muitas vezes esse achado é incidental, determinar a relação causal é de extrema relevância[12]. O escore RoPE (*risk of paradoxal embolism*)[13] foi criado para determinar a causalidade do FOP com o AVE, utilizando modelos de estratificação de fatores de risco (Figura 3). Os autores encontraram variáveis que incluem idade mais jovem, aspecto neurorradiológico das lesões isquêmicas (padrão cortical) e ausência de fatores de risco clássicos para doença cerebrovascular, mais associados a esta predição. O paciente jovem sem nenhum fator de risco cardiovascular, pontuará o escore máximo de 10 pontos, chegando a uma prevalência de FOP de até 73%, demonstrando a possibilidade de uma forte relação causal. Em um paciente idoso, hipertenso, diabético, fumante, com AVE ou AIT prévio e imagem não-embólica na neuroimagem pontuará zero, e neste caso, a presença de FOP seria meramente um achado. Pontuações maiores ou igual a 7 denotam maior causalidade do AVE com o FOP[13]. Embolia paradoxal sempre deve ser considerada naqueles pacientes jovens (<55 anos), com histórico de migrânea, isquemias pequenas e de localização cortical[14].

## Embolia paradoxal e migrânea

Migrânea com aura é fator de risco para AVE isquêmico, principalmente em mulheres em uso de contraceptivos orais e fumantes[15]. Há várias outras condições genéticas associadas a migrânea que se manifestam com AVE, como CADASIL (arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia) e MELAS (Miopatia mitocondrial, Encefalopatia, Acidose lática e episódios semelhantes a AVE). Supõe-se que o AVE em pacientes com migrânea possa estar associado à presença de FOP, já que prevalência de FOP em pacientes com AVE e migrânea com aura é significativamente maior comparado aos pacientes com migrânea com aura e sem AVE (84% vs 38,1%)[16].

Pacientes com AVE criptogênico com ou sem migrânea também possuem uma maior prevalência de FOP. Há hipótese de que microêmbolos subclínicos na vigência de FOP funcionariam como um gatilho para a migrânea. Estudos recentes mostram que o fechamento de FOP nos migranosos não reduziu a intensidade ou frequência da migrânea, permanecendo tema controverso na literatura e até o momento não há indicação formal de fechamento do FOP para tratamento de migrânea[17].

## DIAGNÓSTICO

A detecção do FOP muitas vezes não se baseia na visualização direta, mas na demonstração da existência de um *shunt* direita-esquerda. São utilizados para o diagnóstico exames de ecocardiograma transtorácico (ETT), ecocardiograma transesofágico (ETE) e DTC. Até o presente momento nenhum pode ser considerado “padrão-ouro” para avaliação do FOP, mas se faz necessária associação destas diferentes modalidades. O Quadro 2 ilustra as diferentes sensibilidades e especificidades do ETT e do DTC (ambos com uso de microbolhas como contraste), comparados ao ETE[5].

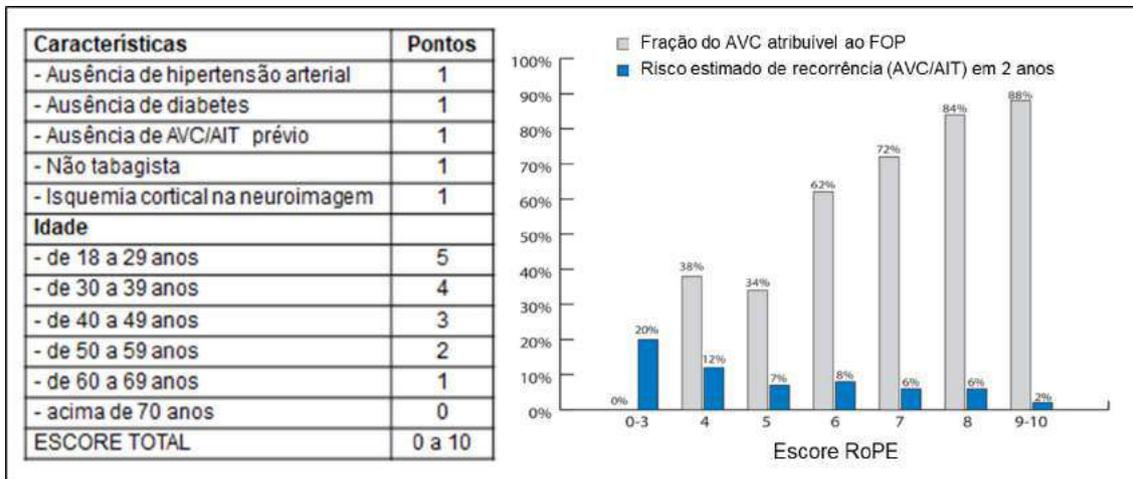
| Características | Pontos |
|---|---|
| - Ausência de hipertensão arterial | 1 |
| - Ausência de diabetes | 1 |
| - Ausência de AVC/AIT prévio | 1 |
| - Não tabagista | 1 |
| - Isquemia cortical na neuroimagem | 1 |
| **Idade** | |
| - de 18 a 29 anos | 5 |
| - de 30 a 39 anos | 4 |
| - de 40 a 49 anos | 3 |
| - de 50 a 59 anos | 2 |
| - de 60 a 69 anos | 1 |
| - acima de 70 anos | 0 |
| ESCORE TOTAL | 0 a 10 |



Figura 3: Escore RoPE (Risk of *Risk of paradoxal embolism*).

Fonte: Hart *et al*., 2014[4].

| Método | Sensibilidade | Especificidade | Área sob a curva |
|---|---|---|---|
| ETT + microbolhas | 88% | 82% | 0,91 |
| DTC + microbolhas | 94% | 92% | 0,97 |

Quadro 2: Sensibilidade e especificidade do ETT e DTC (ambos com microbolhas), comparados ao ETE, na avaliação de FOP[5]. DTC: Doppler transcraniano; ETE: ecocardiograma transesofágico; ETT: ecocardiograma transtorácico.

Fonte: Pristipino *et al*., 2019[5].

Através do ETE pode-se fazer a detecção e visualização direta do septo interatrial e possui capacidade de visualizar FOP acima de 2 mm. Estudos demonstram uma prevalência de 39% usando ETE comparado a 18% em ETT e 27% em DTC. O diagnóstico pelo ETE envolve o uso de solução salina agitada, e a realização da manobra de Valsalva aumenta a sensibilidade de detecção[18]. O ETE identifica a anatomia detalhada do FOP, incluindo tamanho e extensão do túnel, bordas e estruturas adjacentes, como veias cavas e aorta. É recomendável sempre o estudo com ETE antes do fechamento do FOP principalmente para escolha de dispositivo[9].

O diagnóstico de *shunt* direita-esquerda pelo DTC é feito através da identificação de microêmbolos de ar (microbolhas) na artéria cerebral média após a injeção em veia periférica de solução salina agitada. As microbolhas formadas pela agitação de solução salina não são absorvidas no leito vascular pulmonar, portanto, são facilmente detectadas na monitorização artérial. O DTC é realizado com o paciente em decúbito dorsal, em ambiente confortável, utilizando o transdutor de 2 MHz posicionado na janela transtemporal, posicionado pela mão do examinador ou por capacete de monitorização. Pode-se utilizar registro de telas ou contínuo. Identifica-se o fluxo pela artéria cerebral média (nos capacetes de monitorização, é possível registrar ambas artérias cerebrais médias direita e esquerda). É necessária punção venosa em membro superior, utilizando cateter venoso de calibre 20 ou 22G, torneira de três vias e duas seringas de 10 ml. O consenso atual preconiza uma solução de 10 ml contendo soro fisiológico e ar (9 ml de salina agitada com 1 ml de ar). A opção de misturar 1 ml de sangue do paciente permanece controverso, mas não há consenso se opondo a esta técnica e possui segurança comprovada. A adição de sangue aumenta a intensidade de sinal das microbolhas pela fragmentação das hemácias, aumentando a sensibilidade da técnica. Quando feito, deverá respeitar a razão 8:1:1, ou seja, 8 ml de salina, 1 ml de ar e 1 ml do sangue do paciente[19]. Durante a infusão das microbolhas, deve ser feita manobra de Valsalva para sensibilização do teste. O aumento da pressão abdominal e torácica provocado nesta manobra eleva a pressão no átrio direito, e consequentemente aumenta o fluxo de passagem de sangue (e microbolhas) através do forame oval patente em direção ao átrio esquerdo.

Em 2019, foi estabelecido o Consenso Latino Americano[20] para o diagnóstico de *shunt* direita-esquerda pelo DTC, o qual estabelece a quantificação dos sinais de alta intensidade relacionados às microbolhas (Figura 4):

1. ausência de sinais: negativo para *shunt* direita-esquerda;
2. menos de 10 sinais: *shunt* pequeno ou não significativo;
3. mais de 10 e menos de 20 sinais: *shunt* moderado;
4. mais de 20 sinais: *shunt* grande; e
5. “padrão cortina”: incontáveis sinais, impossível discriminar os sinais no espectro.

Comparado ao ETE, as vantagens do DTC são: maior conforto ao paciente, quantificação do *shunt* e possibilidade de detectar *shunts* extra cardíacos, como fístulas arteriovenosas pulmonares[21]. Entretanto, estima-se em quem 10% dos pacientes a janela transtemporal não é adequada À insonação, limitando a execução do exame. O uso da solução de microbolhas, tanto para o ETE quanto para o DTC é extremamente seguro, sendo reportados muitos raros casos de sintomas relacionados à infusão das microbolhas, tais como sintomas visuais transitórios (similares a aura migranosa) e cefaleia. A manobra de Valsalva também pode gerar sintomas transitórios (tontura, cefaleia, náusea, taquicardia e desconforto torácico)[22].

Uma vez que a embolia paradoxal está associada à formação de trombos, principalmente na circulação venosa, a investigação complementar de trombofilias é fundamental para o adequado

manejo do paciente. Deve-se investigar estados de hipercoagulabilidade (mutação do Fator V de Leiden e hiperfibrinogenemia), mutação do gene da protrombina, deficiência de anticoagulantes naturais (proteínas C, S e antitrombina III), síndrome do anticorpo antifosfolipídeo e hiperhomocisteinemia[8].

Devido à elevada prevalência de FOP na população adulta saudável, não se recomenda pesquisa rotineira de embolia paradoxal em adultos. Do ponto de vista da neurologia, esta investigação deve ser recomendada em pacientes com AVE ou ataque isquêmico transitório sem etiologia determinada, na investigação de infartos cerebrais silenciosos, nos casos de ESUS e em pacientes com formas complicadas de migrânea (migrânea com aura, migrânea hemiplégica e infarto migranoso)[5,8].

## TRATAMENTO

Tendo em vista que FOP está presente em 75% da população adulta, faz-se necessário identificar quais são os pacientes que necessitam de terapias para prevenção de eventos clínicos relacionados ao FOP. A maioria da população não requer nenhuma intervenção ou terapia[5].

Na avaliação e orientação ao paciente com FOP, leva-se em consideração a situação em que foi detectado: 1) na investigação de AVE/AIT; 2) na investigação de outras condições clinicas (infartos cerebrais silenciosos, doença descompressiva do mergulhador, migranea com aura); ou 3) achado incidental durante exame de ecocardiograma. Nas situações 1 e 2, é necessário determinar o papel do FOP na gênese do evento. A avaliação do RoPE escore, nos casos de AVE/AIT[13] tamanho do FOP e grau do *shunt* (Quadro 3), são fundamentais para identificar casos em que se faz necessária terapia intervencionista. A abordagem multidisciplinar deve ser feita entre neurologista, cardiologista clínico e cardiointervencionista, e também com a participação do paciente na tomada de decisão, além, claro, do seu consentimento na terapia indicada[5,23].

### Terapias antitrombóticas

O substrato trombembólico da embolia paradoxal levanta a tese de que as terapias com anticoagulante oral (AO) possam ser superiores ao uso de antiagregantes plaquetários (AP) na prevenção secundária de AVE criptogênico e do ESUS relacionados ao FOP. No entanto, ainda existem dados controversos na literatura médica.

Há poucos estudos clínicos randomizados comparando o efeito de AO com AP. Quando a AO foi realizada com varfarina (alvo da razão normalizada internacional – RNI 2,0 a 3,0), comparado ao uso de aspirina (até 325mg/dia), as metanálises não demonstram superioridade de um tratamento em relação a outro no desfecho de recorrência do AVE isquêmico, AIT ou morte[24]. Uma metanálise de 16 estudos, com 3953 pacientes (AO= 1527, AP= 2426) demonstrou que o grupo AO apresentou menor risco de recorrência do AVE sem aumento do risco hemorrágico[25]. Outra revisão demonstra que a recorrência de AVE é menor no grupo de pacientes tratados com AO[26]. Em outra revisão sistemática[5] houve maior prevenção de recorrência de AVE em pacientes utilizando AO em comparação a AP, no entanto, o risco aumentado para hemorragia intracraniana (OR 2,54) parece superar o beneficio observado com AO. Estudos com anticoagulantes diretos (rivaroxabana[27] e dabigatrana[28]) falharam em demonstrar superioridade da terapia anticoagulante na prevenção de ESUS, inclusive nos pacientes com FOP.

### Terapia intervencionista

As intervenções para oclusão do FOP se baseiam na fisiopatologia, pela qual a junção definitiva das lâminas do *septum primum* e *secundum* impediria a formação de trombos entre as lâminas e bloquearia o caminho para a embolia paradoxal.

Diversos estudos avaliaram o tratamento do FOP através de fechamento percutâneo, em pacientes com AVE isquêmico critptogênico. Entretanto, existem variações quanto aos critérios de inclusão do paciente, o tamanho do FOP, tipo de

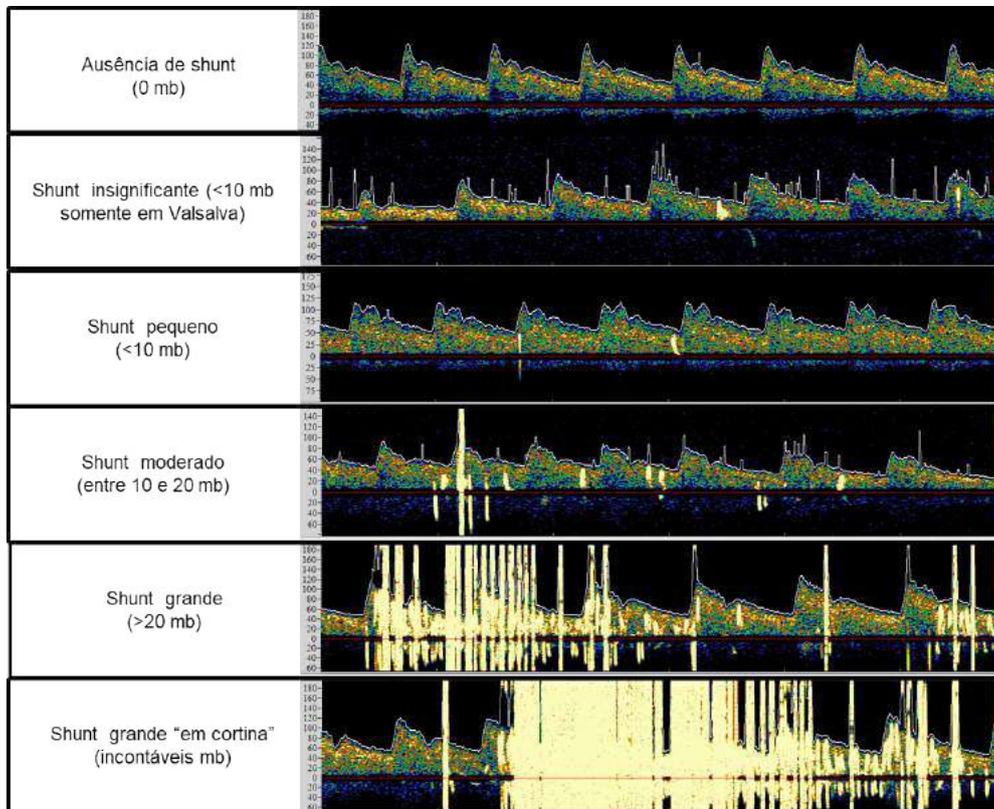



Figura 4: Classificação de *shunt* direita-esquerda pelo DTC. mb: microbolhas.

Fonte: Os autores, 2021.

| 1. Morfologia do FOP (tamanho, localização e extensão do túnel) |
|---|
| 2. Relação espacial e distâncias entre o FOP e raiz da aorta, veia cava, valvas e as paredes livres dos átrios |
| 3. Avaliação do septo interatrial (movimento, ASA e outros defeitos de fechamento) |
| 4. Presença ou ausência da valva de Eustáquio ou da rede de Chiari |
| 5. Espessura dos *septum primum* e *secundum* |
| 6. Avaliação do grau de *shunt* (Doppler colorido, teste com microbolhas) em repouso e durante manobra de Valsalva |

Quadro 3: Variáveis a considerar na indicação de fechamento percutâneo do FOP. ASA: aneurisma de septo interatrial; FOP: forame oval patente.

Fonte: Pristipino *et al*., 2019[5].

dispositivo utilizado, e os desfechos de seguimento. Os primeiros estudos randomizados (CLOSURE I[29] e PC Trial[30], ambos em 2012) falharam em demonstrar superioridade da oclusão percutânea na prevenção de recorrência de AVE, devido ao tipo de dispositivo utilizado[29] e o pequeno número de pacientes randomizados[30]. Já no estudo RESPECT[31] houve uma tendência a melhores resultado com a oclusão, mas não atingiu significância estatística. No entanto, o acompanhamento tardio (mediana 5,9 anos) dos pacientes do estudo RESPECT demonstrou redução de risco de AVE recorrente em 45% no grupo oclusão percutânea, em relação ao tratamento antitrombótico[32]. Já em 2017 e 2018, os estudos CLOSE[33], Gore REDUCE[34] e DEFENSE-PFO[35] selecionaram pacientes em que o FOP apresentava sinais de alto risco para embolia paradoxal, todos com resultado favorável ao grupo de intervenção percutânea (Quadro 4).

As revisões sistemáticas que seguiram a divulgação destes 6 estudos conseguiram incluir mais de 3500 pacientes randomizados entre tratamento com antitrombóticos versus oclusão percutânea, pelo menos 50% destes acompanhados por mais de 5 anos. Em relação ao tratamento antitrombótico, a oclusão percutânea promoveu redução de risco relativo em 64% para recorrência de AVE (RR 0,36, IC 95% 0,17-0,79) (Figura 5). Esta diferença faz com que sejam necessários tratar 131 pacientes para evitar 1 caso de recorrência do AVE em 1 ano, no entanto, deve ser levado em consideração que se trata de pacientes com muitos anos de vida em potencial para ocorrência de eventos, sendo possível traduzir: tratar 13 pacientes para evitar um AVE recorrente, em 10 anos. No grupo de intervenção houve maior risco de fibrilação atrial paroxística (RR 4,33, IC 95% 2,37-7,89), em sua maioria eventos autolimitados ao período periprocedimento[36]. Em 2021, a *American Heart Association* e *American Stroke Association* incluíram o procedimento de oclusão percutânea do FOP nas recomendações para prevenção secundaria de AVE criptogênico para pacientes selecionados (AVE não lacunar, idade entre 18 e 60 anos, FOP de elevado risco, em que não se detecte outra etiologia)[37].

Naqueles pacientes com TVP confirmada e com relação temporal ao AVE, o tratamento deve ser feito com uso de anticoagulante oral, usualmente por 3 meses antes de considerar o fechamento do FOP[23]. Caso seja necessária a anticoagulação permanente (trombofilia e fenômenos embólicos de repetição) há pouca evidência sobre o benefício do fechamento do FOP, uma vez que o risco de recorrência do evento persiste mesmo após a oclusão percutânea do FOP[38].

## CONCLUSÕES

A embolia paradoxal está relacionada a ocorrência de eventos cerebrovasculares tromboembólicos, sobretudo nos casos de AVE embólico de etiologia indeterminada (ESUS). Na avaliação do paciente com AVE, a investigação deve ser realizada de forma completa, com objetivo de atribuir a classificação etiológica do evento. Nos casos de AVE criptogênico, de aspecto embólico, deve-se incluir a pesquisa de embolia paradoxal, de forma a demonstrar a existência de FOP e *shunt* direita-esquerda, bem como o grau de *shunt*. No estado atual da literatura em 2021, a oclusão percutânea do FOP, em pacientes com AVE criptogênico não-lacunar, com FOP de alto risco, sem outra etiologia identificada, na idade entre 18 e 60 anos, promove benefício de redução de recorrência de AVE isquêmico.

## REFERÊNCIAS


1. Brasil. Ministério da Saúde. Informações de saúde: estatísticas vitais: mortalidade geral. Brasília; 2008. Disponível em:http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6937.

2. Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, Okin PM, Furie KL. Cryptogenic Stroke. Research and Practice. Circulation Research. 2017;120:527–540.

3. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24:35-41.

| Estudo | Dispositivo | n | Desfecho primário | Resultados |
|---|---|---|---|---|
| CLOSURE I (2012)[29] | STARflex system | 909 | Total de óbitos (0-30 dias), óbito de causa neurológica, AVE/AIT em 2 anos | Redução não significativa (p=0,37) |
| PC-trial (2013)[30] | AMPLATZER | 414 | Óbito, AVE/AIT ou embolia periférica em até 4,5 anos | Redução não significativa (p=0,34) |
| RESPECT (2013)[31] (2017)[32] | AMPLATZER | 980 | Óbito, AVE/AIT | Redução não significativa em 2 anos (p=0,08)<br>Redução significativa no seguimento de 5,9 anos (p=0,046) |
| GORE REDUCE (2017)[34] | Helex e Cardioform | 664 | AVE ou isquemia cerebral silenciosa | Redução significativa em AVE *follow up* de 3,2 anos (p=0,002)<br>Redução significativa em isquemia cerebral silenciosa (p=0,04) |
| CLOSE (2017)[33] | Vários | 663 | AVE | Redução significativa (p<0,001) |
| DEFENSE PFO (2018)[35] | AMPLATZER | 120 | AVE, óbito de causa vascular, sangramento maior em 2 anos | Redução significativa (p=0,013) |

Quadro 4: Descrição resumida dos estudos randomizados em oclusão percutânea do FOP versus terapia antitrombótica. AVE: acidente vascular encefálico. AIT: ataque isquêmico transitório.

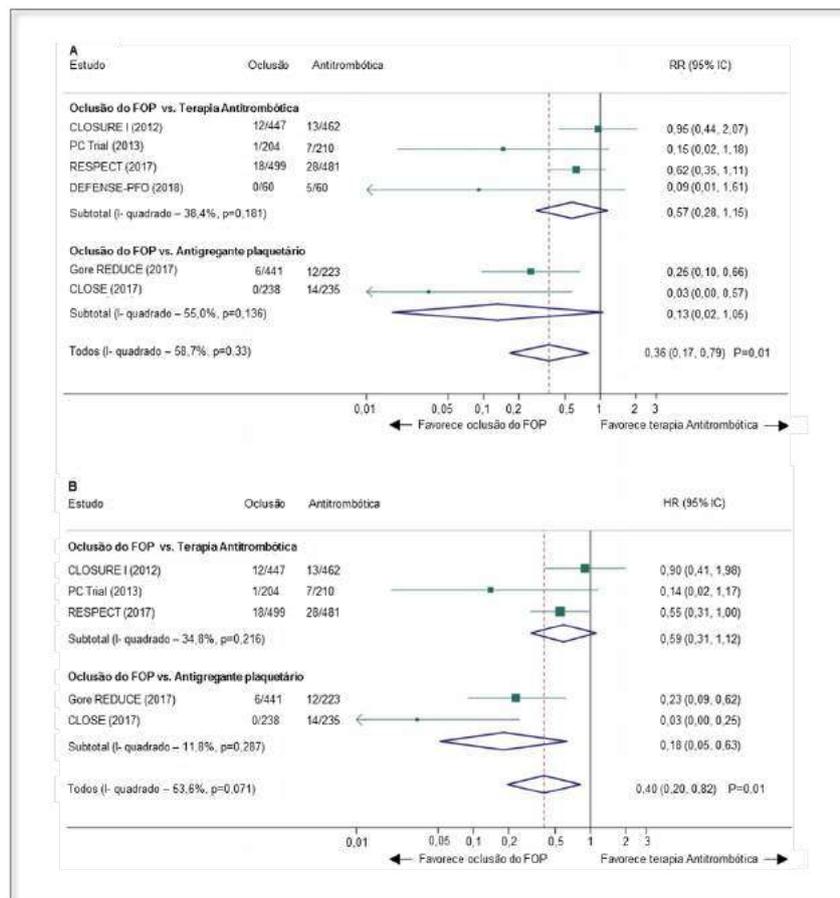



Figura 5: Análise conjunta do risco relativo (A) e taxa de risco (B) para AVE recorrente em pacientes randomizados para oclusão do FOP versus terapia antitrombótica. As colunas Oclusão e Antitrombótica demonstram o numero de eventos pelo total de pacientes em cada grupo. IC: intervalo de confiança; FOP: HR: *Hazard Ratio* (taxa de risco); forame oval patente; RR: risco relativo.

Fonte: Adaptado de Turc *et al.,* 2018[36].

4. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, *et al*. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol. 2014;13(4):429-38.

5. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, *et al*. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. EuroIntervention. 2019;14:1389-1402.

6. Aggeli C, Verveniotis A, Andrikopoulou E, Vavuranakis E, Toutouzas K, Tousoulis D. Echocardiographic features of PFOs and paradoxical embolism: a complicated puzzle. Int J Cardiovasc Imaging. 2018;34(12):1849-1861.

7. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, *et al*. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. Stroke. 2009;40(4):1195-1203.

8. Homma S, Messe SR, Rundek T, *et al*. Patent foramen ovale. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:15086.

9. Collado FMS, Poulin MF, Murphy JJ, Jneid H, Kavinsky CJ. Patent Foramen Ovale Closure for Stroke Prevention and Other Disorders. J Am Heart Assoc. 2018;7(12):e007146.

10. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin Proc. 1984;59:17–20.

11. Fauveau E, Cohen A, Bonnet N, Gacem K, Lardoux H. Surgical or medical treatment for thrombus straddling the patent foramen ovale: impending paradoxical embolism? Report of four clinical cases and literature review. Arch Cardiovasc Dis. 2008;101(10):637-44.

12. Mojadidi MK, Zaman MO, Elgendy IY, *et al*. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. J Am Coll Cardiol. 2018;71(9):1035-1043.

13. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, *et al*. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. Neurology 2013;81:619-625.

14. Bang OY, Ovbiagele B, Kim JS. Evaluation of cryptogenic stroke with advanced diagnostic techniques. Stroke. 2014;45(4):1186-94.

15. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. Lancet. 1996;347(9014):1503-1506.

16. Wilmshurst P, Nightingale S. The role of cardiac and pulmonary pathology in migraine: a hypothesis. Headache. 2006;46:429-434.

17. Alakbarzade V, Keteepe-Arachi T, Karsan N, Ray R, Pereira AC. Patent foramen ovale. Pract Neurol. 2020;20(3):225-233.

18. Di Tullio M, Sacco RL, Venketasubramanian N, Sherman D, Mohr JP, Homma S. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. Stroke. 1993;24(7):1020-1024.

19. Lange MC, Zétola VF, Piovesan ÉJ, Werneck LC. Saline versus saline with blood as a contrast agent for right-to-left shunt diagnosis by transcranial Doppler: is there a significant difference? J Neuroimaging. 2012;22(1):17-20.

20. Zetola VF, Lange MC, Scavasine VC, *et al*. Latin American Consensus Statement for the Use of Contrast-Enhanced Transcranial Ultrasound as a Diagnostic Test for Detection of Right-to-Left Shunt. Cerebrovasc Dis. 2019;48(3-6):99-108.

21. Hara H, Virmani R, Ladich E, *et al*. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. J Am Coll Cardiol. 2005;46(9):1768-1776.

22. Pstras L, Thomaseth K, Waniewski J, Balzani I, Bellavere F. The Valsalva manoeuvre: physiology and clinical examples. Acta Physiol (Oxf). 2016;217(2):103-119.

23. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, *et al*. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45(7):2160-2236.

24. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, *et al*. Anticoagulant vs. antiplatelet therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an individual participant data meta-analysis. Eur Heart J. 2015;36(35):2381-2389.

25. Angelini F, Fortuni F, Tsivgoulis G, *et al*. Comparison of antithrombotic strategies in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an updated meta-analysis. Cardiovasc Drugs Ther. 2021;35(5):987-993.

26. Sagris D, Georgiopoulos G, Perlepe K, *et al*. Antithrombotic Treatment in Cryptogenic Stroke Patients With Patent Foramen Ovale: Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2019;50(11):3135-3140.

27. Kasner SE, Swaminathan B, Lavados P, *et al*. Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. Lancet Neurol. 2018;17(12):1053-1060.

28. Diener H-C, Chutinet A, Easton JD, *et al*. Dabigatran or Aspirin After Embolic Stroke of Undetermined Source in Patients With Patent Foramen Ovale: Results From RE-SPECT ESUS. Stroke. 2021; 52(3):1065-1068.

29. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, *et al*. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. N Engl J Med. 2012;366(11):991-999.

30. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, *et al*. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. N Engl J Med. 2013;368(12):1083-1091.

31. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, *et al*. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. N Engl J Med. 2013;368(12):1092-1100.

32. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, *et al*. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. N Engl J Med. 2017;377(11):1022-1032.

33. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, *et al*. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. N Engl J Med. 2017;377(11):1011-1021.

34. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, *et al*. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. N Engl J Med. 2017; 377:1033-1042.

35. Lee PH, Song JK, Kim JS, *et al*. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. J Am Coll Cardiol. 2018;71(20):2335-2342.

36. Turc G, Calvet D, Guérin P, *et al*. Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study. J Am Heart Assoc. 2018;7(12):e008356.

37. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, *et al*. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2021;52(7):e364-e467.

38. Hviid CVB, Simonsen CZ, Hvas AM. Recurrence Risk in Patients with Cryptogenic Stroke, Patent Foramen Ovale, and Thrombophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thromb Haemost. 2019;119(11):1839-1848.

# CAPÍTULO 15

## TRATAMENTO DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO AGUDO

**André Giacomelli Leal**

**Jorge Luis Novak Filho**

**Sarah Scheuer Texeira**

**Camila Lorenzini Tessaro**

**Pedro Henrique Araújo da Silva**

**Matheus Kahakura Franco Pedro**

**Murilo Sousa de Meneses**

### INTRODUÇÃO

O acidente vascular encefálico (AVE) é definido como um quadro de disfunção neurológica aguda que persiste por mais de 24h e apresenta um exame de imagem compatível[1].

O AVE pode ser dividido em duas categorias: isquêmico (AVEi) e hemorrágico (AVEh). No primeiro ocorre uma diminuição do suprimento sanguíneo no tecido encefálico, ocasionando hipóxia. No segundo, ocorre um extravasamento de sangue na caixa craniana, por conta de uma hemorragia subaracnoidea ou intraparenquimatosa. Neste caso, ocorre a rápida deterioração neurológica, resultado da compressão do encéfalo[1,2].

O objetivo deste capitulo é discorrer sobre tratamento invasivo do AVEi.

### EPIDEMIOLOGIA

A incidência global de AVE se divide em 80% de etiologia isquêmica e 20% de etiologia hemorrágica, sendo a segunda causa mais comum de mortalidade e a terceira de morbidade[3]. As regiões que apresentam maior risco são o leste asiático e o centro e leste europeus[4].

A mortalidade vem diminuindo tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento; entretanto, em números absolutos, a quantidade de pessoas que sofrem de AVE cresce a cada dia[5].

No Brasil, as doenças cerebrovasculares são a terceira causa de morte, atrás de doenças coronarianas e homicídio. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, estudo epidemiológico realizado em 2013, no Brasil, a prevalência de AVE na população brasileira é de 1,6% em homens e 1,4% em mulheres. Apresenta aumento conforme a idade, sendo 0,1% em indivíduos entre 18 e 29 anos, e 7,3% naqueles com idade igual ou superior a 75 anos. Nota-se o aumento da prevalência em indivíduos de baixa escolaridade e residentes em área urbana, não havendo diferença estatística de acordo com a raça. Quanto aos déficits, 29,5% dos homens apresentaram limitações severas de funcionalidade contra 21,5% das mulheres (Tabela 1)[6]. A pesquisa não diferenciou o AVE entre isquêmico e hemorrágico.

| Variável | Total (%) |
|---|---|
| Sexo | |
| Masculino | 1,6 |
| Feminino | 1,4 |
| Idade (anos) | |
| 18 – 29 | 0,1 |
| 30 – 59 | 1,1 |
| 60 – 64 | 2,9 |
| 65 – 74 | 5,1 |
| 75 + | 7,3 |
| Residência | |
| Urbana | 1,6 |
| Rural | 1,0 |

Tabela 1: Epidemiologia do AVE no Brasil.

Fonte: Adaptado de Bensenor *et al.*, 2015[6].

## FISIOPATOLOGIA

O cérebro é um órgão sensível a pequenas alterações nos mecanismos que regulam sua homeostase, visto não conter um sistema de reserva energética e depender exclusivamente do que lhe é ofertado através do fluxo sanguíneo cerebral (FSC). Deve-se a isso o fato de pequenas privações terem grande potencial para causar dano e até mesmo a morte tecidual[7].

A autorregulação é um mecanismo compensatório que permite ao organismo manter o FSC em níveis constantes. Os protagonistas desse fenômeno são a musculatura lisa arterial e as substâncias vasoativas; o primeiro responde diretamente a alterações na pressão de perfusão cerebral (PPC), contraindo quando o valor pressórico aumenta, para evitar o FSC excessivo e o edema, e relaxando conforme as pressões diminuem, a fim de suprir o tecido. Dentre as substâncias vasoativas está o óxido nítrico (NO), o qual é liberado quando o FSC é reduzido, levando à vasodilatação[8-11].

Durante a isquemia, as células da região perivascular à artéria ocluída são as mais afetadas pela falta de suprimento sanguíneo que, caso seja longo o bastante, levará a danos irreversíveis e à morte celular por necrose. Em regiões mais afastadas, algumas células podem receber por difusão uma pequena quantidade de oxigênio e glicose das artérias colaterais, impedindo a sua morte imediata. A área central que contém células mortas ou destinadas a morrer é chamada de infarto, já a região potencialmente salvável, de penumbra[7].

Quando há oclusão de um vaso ou hipotensão arterial sistêmica grave, a PPC reduz-se consideravelmente e ativa mecanismos compensatórios para garantir a homeostase local. A queda inicial da PPC pode ser compensada pela autorregulação, levando à dilatação dos vasos intracranianos a fim de manter o FSC. Conforme a queda da PPC persiste e ultrapassa a capacidade compensatória do organismo, atingida com a vasodilatação máxima, o FSC começa a reduzir. Em resposta, o oxigênio transportado pelas hemácias passa a ser extraído em frações maiores para atender às necessidades celulares. No decorrer do quadro, à medida que PPC continua em queda e a fração de extração de oxigênio é máxima, surgem consequências funcionais aos neurônios[7-12].

Quando o FSC atinge 50 ml/100g/min, a síntese proteica é reduzida, e completamente inibida em 35 ml/100g/min, quando há o aumento da captação de glicose. Quando essa fonte energética esgota-se, o organismo recorre à sua obtenção por via anaeróbica, porém, como consequência, o ácido lático produzido leva à acidose metabólica cerebral quando o FSC atinge 25 ml/100g/min. O desfecho dessa sucessão de acontecimentos é que quando o FSC está entre 16 a 18 ml/100g/min, os neurônios entram em falência elétrica e, aos 10 a 12 ml/100g/min, entra em falência a homeostase iônica da membrana neuronal, fato que marca o infarto cerebral[7,8,10,11].

Durante a falência elétrica, o organismo aumenta a liberação de um neurotransmissor excitatório: o glutamato. Ele abre canais iônicos, permitindo a saída dos íons potássio para o meio extracelular e a entrada de íons sódio e cálcio para o intracelular; a alteração à homeostase iônica leva à ativação de vias sinalizadoras pelos níveis de cálcio, implicando em repercussões fisiológicas[7,14-17].

O aumento da concentração de íons de sódio no meio intracelular interfere no processo de degradação de neurotransmissores pelos astrócitos. A captação do glutamato, que foi liberado com a falência elétrica, é prejudicada e a sua permanência na fenda estimula ainda mais a sua liberação, levando a um estado excitatório contínuo conhecido como excitotoxicidade. Além disso, o aumento de sódio atrai por diferença osmótica a água do meio extracelular, levando ao edema cerebral[7,14-17].

Outro efeito da liberação do glutamato é a produção de NO. Essa molécula pode ser benéfica em pequenas porções quando o organismo enfrenta a hipóxia. Entretanto, a ação do glutamato sobre as enzimas que catalisam a sua produção leva à liberação de grandes quantidades dessa substância que, aliada ao excesso de espécies reativas de oxigênio (ERO), passa a ofertar risco à integridade celular. Além disso, a interação do NO com o superóxido produz uma espécie reativa capaz de danificar o DNA, resultando não só na ativação das enzimas de reparo, mas também na morte celular programada[18-24].

Durante o AVE, a baixa concentração de adenosina trifosfato (ATP) no centro do infarto é insuficiente para permitir que a morte celular aconteça por apoptose, destinando-a ocorrer por necrose; em contrapartida, na região de penumbra, os níveis de ATP são suficientes para a apoptose. Dessa forma, o fator decisivo para definir o tipo de morte celular é o nível de energia disponível da forma de ATP[12,25].

Na região do infarto existe ainda a perda da integridade estrutural do tecido e dos vasos sanguíneos. Esse processo é mediado pela liberação de proteases que levam à quebra da barreira hematoencefálica e ao edema cerebral. Essa falência da integridade vascular permite o extravasamento de sangue para o parênquima cerebral e é a responsável pela conversão hemorrágica do infarto isquêmico[12,26-28].

Outra complicação decorrente do AVE é o edema cerebral, podendo ser citotóxico ou vasogênico. O primeiro origina-se da falência do transportador iônico dependente de ATP presente na membrana celular, levando ao acúmulo de água e à tumefação dos componentes celulares. Já o segundo surge a partir do aumento da permeabilidade ou ruptura das células que constituem a barreira hematoencefálica; isso permite que proteínas e outras macromoléculas partam para o espaço extracelular, aumentando o seu volume pela atração osmótica da água[7,10,29,30].

Apesar de danoso por si só, o edema cerebral também pode levar a algumas complicações neurológicas como o agravo da isquemia e a herniação. O primeiro acontece principalmente devido ao aumento da pressão intracraniana (PIC), que quando elevada reduz a PPC e o FSC, intensificando a isquemia. Já o segundo é consequência do deslocamento tecidual de um dos compartimentos cerebrais para outro, cursando com risco de vida. Aproximadamente 10% dos AVEi são classificados como malignos ou massivos e o que define esse estado é a presença de um edema cerebral severo o bastante para elevar a PIC a ponto de herniar o tecido cerebral[7,12,25,28,29].

## QUADRO CLÍNICO

O paciente com AVEi geralmente apresenta déficit neurológico focal, que varia de acordo com o território vascular afetado, podendo ocorrer hemiparesia, hemihipoestesia, hemianopsia homonônima, afasia e / ou negligência[31]. A classificação de Bamford, também conhecida como classificação de Oxfordshire, é um sistema que classifica o AVE em quatro síndromes clínicas de acordo com os vasos afetados[32,33]. Essas síndromes consistem nas síndromes da circulação anterior total (SCAT), síndromes da circulação anterior parcial (SCAP), síndromes lacunares (SL) e síndromes da circulação posterior (SCP)[32,33]. As manifestações clínicas de cada síndrome, bem como os vasos cerebrais envolvidos, estão demonstrados na tabela abaixo (Tabela 2).

| | Território vascular | Manifestações clínicas |
|---|---|---|
| SCAT | lesão do território tanto superficial quanto profundo da ACM | • hemiplegia ipsilateral<br>• hemianopsia homônima<br>• disfunção cortical superior (linguagem, cálculo, função visuoespacial) |
| SCAP | infartos corticais mais restritos com a oclusão da divisão superior da ACM ou oclusão isolada da ACA | • dois dos três componentes da TACS<br>OU<br>• disfunção cortical superior isolada<br>OU<br>• déficit motor/sensitivo puro não tão extenso quando o das síndromes lacunares |
| SL | infarto lacunar no território dos gânglios da base ou da ponte | • déficit motor puro<br>• déficit sensitivo puro<br>• déficit sensitivo-motor<br>• hemiparesia atáxica<br>• sem disfunção cortical superior ou déficit visual<br>• déficits proporcionados |
| SCP | infartos que envolvem a circulação do tronco encefálico, cerebelo e / ou lobo occipital, a exemplo da ACP e artéria basilar | • síndromes cruzadas: paralisia de nervo craniano ipsilateral + déficit sensitivo e/ou motor contralateral<br>• déficit sensitivo e/ou motor bilateral<br>• alterações do movimento conjugado dos olhos<br>• disfunção cerebelar sem déficit de trato longo ipsilateral<br>• hemianopsia isolada ou cegueira cortical |

Tabela 2: Classificação clínica de Bamford.

Fonte: Baseado em Bamford *et al.*,1991[32].

Na história atual do paciente, o curso dos sintomas facilita a investigação etiológica, fornecendo pistas sobre a provável etiologia. Quando a origem do AVE é a partir de uma estenose arterial por aterosclerose ou dissecção, os sintomas neurológicos tendem a ser flutuantes e são decorrentes da lesão de apenas um território vascular. Ao contrário, os AVEi de origem embólica podem ter diferentes territórios afetados ao mesmo tempo, sendo os déficits súbitos e máximos desde o início[34].

Na história pregressa, a ocorrência de um ataque isquêmico transitório (AIT) prévio auxilia no fechamento do diagnóstico, especialmente se o AIT ocorreu no mesmo território vascular do AVE. É importante perguntar diretamente ao paciente se ele já apresentou sintomas transitórios de parestesias nos membros, dificuldade de fala ou perda visual[35].

O exame físico também é um recurso que auxilia na identificação da etiologia. A presença de fibrilação atrial ou sopros e de membros frios e cianóticos falam a favor de embolia. Já a ausência de pulsos (radial ou carotídeo) fala a favor da aterosclerose. A constatação de sopro no pescoço guia o diagnóstico para uma doença oclusiva extracraniana. A fundoscopia pode revelar êmbolos de colesterol amarelos e brilhantes, as placas de Hollenhorst, ou êmbolos de fibrina e plaquetas brancos. As manchas de Roth são áreas de hemorragia retiniana com central observadas na endocardite, uma das causas de AVE embólico[36].

A realização de um bom e completo exame neurológico é essencial, pois permite, como já mencionado, a definição do território vascular lesionado e contribui para a graduação do prognóstico do paciente e para as indicações da terapêutica[31,34].

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do AVE agudo (até 24h) pode ser dividido em duas etapas importantes: pré-hospitalar e hospitalar. Esses processos serão descritos a seguir.

### Pré-hospitalar

O rápido e preciso diagnóstico do AVE por paramédicos, médicos emergencistas e até mesmo pessoas da comunidade em seu primeiro contato com o paciente é fundamental para o rápido início do tratamento adequado. Assim, o fator tempo *é* uma variável decisiva no prognóstico do paciente[37].

Dentre os principais sinais e sintomas apresentados pela doença teremos: paralisia ou fraqueza facial súbita; alterações motoras em braços e / ou pernas; afasias; distúrbios da marcha; perda do equilíbrio; distúrbios visuais, e cefaleia de origem desconhecida[38].

Muitas vezes, o AVEi pode ter semelhanças com o AVEh quando comparamos as sintomatologias. No entanto, o hemorrágico pode elevar mais rapidamente a pressão intracraniana levando mais facilmente à redução do nível de consciência e morte[39].

Por conta da grande possibilidade topográfica e variações de intensidade, a doença pode apresentar sintomas diferentes e variados graus de comprometimento. No entanto, os quadros citados apresentam grande prevalência nos pacientes acometidos pelo AVE. Para isso, diversas escalas foram desenvolvidas na tentativa de identificar todos os pacientes com AVE[40]. As escalas mais utilizadas são:

- *Cincinnati Prehospital Stroke Scale* (CPSS): o aparecimento súbito de 1 dos três achados, a seguir, tem 72% de probabilidade de um AVEi. Quando os 3 achados estão presentes as probabilidades são acima de 85%. A CPSS é a escala mais indicada para utilização pré-hospitalar segundo metanálise. Sua sensibilidade é de 85% e especificidade de 79%, com valor predidivo positivo de 88%[37,40].
    - queda facial;
    - debilidade dos braços; e

- fala anormal.

- *Los Angeles Prehospital Stroke Screen* (LAPSS): a positividade nos 8 critérios da escala apresenta valor preditivo positivo de 87%, com sensibilidade de 59% e especificidade de 85%[40].
  - idade acima dos 45 anos;
  - sem história de convulsões ou epilepsia;
  - duração dos sintomas abaixo de 24h;
  - paciente previamente em cadeira de rodas ou acamado;
  - glicemia entre 60 e 400;
  - queda óbvia em qualquer modalidade de exame;
  - prensão; e
  - queda dos braços.
- *Recognition of Stroke in Emergency Room* (ROSIER): escala mais indicada para utilização em pronto-socorro, sendo efetiva na diferenciação do AVE e seus diagnósticos diferenciais. Sua sensibilidade é de 93% e especificidade de 83%, com valor preditivo positivo de 90%[37].

### Hospitalar

Após o encaminhamento hospitalar, além do diagnóstico clínico o paciente deve ser submetido a exames de imagem, a fim de identificar o AVE e excluir os possíveis diagnósticos diferenciais[41].

Inicialmente, é preconizada a utilização da tomografia computadorizada (TC) não contrastada. Em sua fase aguda a imagem pode apresentar edema citotóxico, perda da interface entre substância branca e cinzenta e perda da delimitação entre os sulcos e giros ou pode aparecer sem alterações. Em alguns casos, onde o trombo se encontra na porção proximal da artéria cerebral média, o vaso pode se apresentar com hiperdensidade[42,43].

Nem sempre a sintomatologia do paciente apresenta uma imagem correspondente, mas é de suma importância que a TC não contrastada exclua AVEh e outros diagnósticos diferenciais que mimetizem o AVEi.

Mais recentemente, a ressonância magnética (RM) tem sido utilizada em sua ponderação de difusão (DWI) para determinação da área infartada (*core*) e perfusão (PWI) para determinação da área de penumbra, que é mantida por circulação colateral. A redução da difusão do tecido na RM é o mais confiável e prematuro indicador de infarto cerebral[44].

O conceito de *perfusion-diffusion mismatch* é aplicado com o objetivo de mensurar aproximadamente o tecido viável, mas ainda em risco no paciente com AVE. Tem importância terapêutica na indicação da terapia trombolítica[45].

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Apesar de os sinais e sintomas serem muito característicos da doença, é fundamental que sejam feitos diagnósticos diferenciais para correta realização do tratamento ideal. Essas doenças são denominadas *stroke mimics* e *stroke chameleon*[46].

A tabela abaixo lista alguns dos possíveis diagnósticos diferenciais do AVEi (Tabela 3)[47]:

| | |
|---|---|
| Enxaqueca com aura | Abscesso ou tumor do SNC |
| Paresia pos-ictal (Paralisia de Todd) | Trombose do SNC |
| Transtorno conversivo | TCE |
| Encefalopatia hipertensiva | Hematoma subdural |
| Esclerose múltipla | Encefalite vital |
| Síncope | Encefalopatia de Wernicke |
| Doença metabólica | Amnésia global transitoria |

Tabela 3: Diagnósticos diferenciais de AVE agudo.

Fonte: Adaptado de Powers *et al.*, 2018[47].

## TRATAMENTO

A abordagem do AVE em fase aguda tem como objetivos imediatos garantir a estabilidade do

paciente, reverter rapidamente as condições que podem piorar o quadro e determinar a elegibilidade para terapia trombolítica ou trombectomia endovascular.

## Medidas iniciais na urgência

História, exame neurológico, glicose sérica, saturação de oxigênio e TC sem contraste são suficientes, na maioria dos casos, para orientar a terapia aguda. Outros testes são considerados, dependendo das características individuais do paciente, mas a ausência ou indisponibilidade de qualquer teste não é motivo para adiar a terapia.

- vias aéreas, respiração e circulação: avaliar os sinais vitais e garantir a estabilização das vias aéreas, respiração e circulação fazem parte da avaliação inicial de todos os pacientes com doença crítica, incluindo aqueles com AVE[47]. Pacientes com queda do nível de consciência ou disfunção bulbar podem não conseguir proteger as vias aéreas e aqueles com PIC aumentada por hemorragia ou isquemia hemisférica podem apresentar vômito, diminuição do *drive* respiratório ou obstrução das vias aéreas. Nesses casos, a intubação pode ser necessária para restaurar a ventilação adequada e proteger as vias aéreas. Pacientes hipóxicos devem receber oxigênio suplementar para manter uma saturação >94%; e

- história clínica e exame neurológico: é fundamental estabelecer o tempo de início dos sintomas do AVEi porque é o principal determinante da elegibilidade para o tratamento com trombólise intravenosa (menos de 4,5h após o início dos sintomas) e trombectomia endovascular (até 24h após o início dos sintomas)[48]. Para pacientes que não conseguem definir o tempo de início do déficit neurológico, o início dos sintomas é definido como o horário em que o paciente foi observado normal pela última vez[47] (Tabela 4).

| **Critérios de inclusão** |
| --- |
| - diagnóstico clínico de AVE por déficit neurológico quantificável |
| - início dos sintomas ou último horário em que o paciente foi observado normal < 4,5h |
| - >18 anos |
| **Critérios de exclusão absolutos** |
| - antecedente de TCE grave ou AVEi extenso < 3 meses |
| - AVE hemorrágico atual |
| - tumor intraxial, MAV ou AVE hemorrágico prévio |
| - hemorragia gastrointestinal < 21 dias |
| - cirurgia crânio ou espinhal < 3 meses |
| - coagulopatia conhecida |
| - hemorragia ativa |
| - história típica de HSA |
| - endocardite infecciosa/dissecção aorta |
| **Critérios de exclusão relativos** |
| - idade < 18 anos |
| - sintomas em melhora (novo NIH <4) |
| - uso de anticoagulante oral[*, **] |
| - gravidez ou lactação |
| - crise convulsiva no inicio (fenômeno de Todd) |
| - tumor extraxial, aneurisma pequeno não roto |
| - punção arterial ou lombar < 7 dias[**] |
| - cirurgia maior, aborto ou trauma ≤ 14 dias[**] |
| - hemorragia trato genitourinário ≤ 21 dias[**] |
| - IAM/Pericardite pós-IAM ≤ 3 meses[**] |

Tabela 4: Critérios de elegibilidade para trombólise.

[*] Considerar fármaco anticoagulante e coagulograma.

[**] Considerar trombólise intraarterial ou trombectomia.

Fonte: Adaptado de Connolly *et al*., 2012[48].

O exame neurológico deve tentar confirmar os achados da história e fornecer um exame quantificável para posterior avaliação ao longo do tempo. Uma das escalas mais utilizada é a *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)[47].

A pontuação do NIHSS na admissão foi correlacionada com o desfecho clínico do AVE[49,50], e seu uso é recomendado para todos os pacientes com suspeita de AVE[51]. Algumas situações com NIHSS baixo poderiam não ter indicação de trombólise, como NIH < 4 com sintomas de circulação anterior ou afasia ou déficit visual isolado. Efetuam-se avaliações do estado neurológico a cada 15 min durante a infusão do trombolítico e a cada 30 min durante as primeiras 6h. Após isso, durante as primeiras 24h, é recomendável avaliações a cada hora. O aumento do escore do NIHSS, em 4 pontos

ou mais, é sinal de alerta para hemorragia e sugere reavaliação tomográfica[52].

## Exames

Todos pacientes com suspeita de AVE devem ser monitorizados e submetidos aos seguintes exames:

- glicemia capilar;
- exames laboratoriais (hemograma incluíndo plaquetas, coagulograma, ureia, creatinina, sódio, potássio, CK-MB e troponina): pode se trombolisar antes do coagulograma, exceto se em uso de anticoagulantes orais ou coagulopatia conhecida. Poderia ser considerado a suspensão da trombólise se retornarem exames laboratoriais com plaquetopenia < 100.000 ou RNI > 1,7;
- saturação de oxigênio;
- eletrocardiograma (ECG): é importante para detectar sinais de isquemia cardíaca aguda concomitante, como também para a detecção de arritmias crônicas ou paroxísticas que predispõem a eventos embólicos (por exempllo, fibrilação atrial) e para evidenciar aumento atrial / ventricular que poderiam contribuir à formação de trombos murais. As diretrizes atuais recomendam monitoramento cardíaco pelo menos nas primeiras 24h após o início do AVEi[47]. Contudo, esse exame não pode atrasar a realização de neuroimagem. O ecocardiograma transtorácico e transesofágico, para detecção de outras fontes de embolia, pode ser solicitado mais tarde durante o internamento; e
- exame de neuroimagem: a escolha do exame depende principalmente do tempo do *ictus* (Figura 1) a TC de crânio e angio-TC de crânio e cervical são solicitados inicialmente aos pacientes em janela terapêutica para trombólise, com o objetivo de excluir uma hemorragia como causa do déficit. Também é útil identificar a lesão vascular responsável pelo déficit isquêmico e avaliar a indicação de trombectomia mecânica. Estudos perfusionais avançados de TC e RM podem ser capazes de distinguir a área de penumbra isquêmica, permitindo melhor seleção de pacientes que provavelmente se beneficiarão da terapia de reperfusão.

Fluidos: a depleção de volume intravascular é frequente no quadro de AVE agudo, particularmente em pacientes idosos, o que pode piorar o fluxo sanguíneo cerebral[53]. Para a maioria dos pacientes com hipovolemia, a solução salina isotônica sem dextrose é o agente de escolha para reposição de fluidos intravasculares e fluidoterapia de manutenção[54].

Hipoglicemia: pode causar déficits neurológicos focais que imitam o AVE e até um quadro de hipoglicemia grave poderia causar lesão neuronal. É importante verificar a glicemia no sangue e repor rapidamente a glicose sérica baixa (<60 mg/dl)[47].

Hiperglicemia: geralmente definida como um nível de glicose no sangue superior a 126 mg/dl, é comum em pacientes com AVE agudo e está associado a desfechos desfavoráveis[55-60]. As diretrizes da *American Heart Association / American Stroke Association* recomendam o tratamento para hiperglicemia e atingir uma glicose sérica na faixa de 140 a 180 mg/dl[61-63].

Avaliação da deglutição: a disfagia é comum após o AVE e é um importante fator de risco para desenvolver pneumonia por aspiração. É importante orientar o jejum até que a função de deglutição seja avaliada.

Controle da temperatura: antipiréticos devem ser usados para baixar a temperatura em pacientes com AVE agudo e temperatura > 37,5 ºC[64].

Manejo da pressão arterial: a pressão arterial deve ser mantida com uma pressão arterial sistólica ≤185 mmHg e diastólica de ≤110 mmHg[47]. Em pacientes pós-trombólise deve ser estabilizada e mantida igual ou inferior a 180/105 mmHg. Naqueles com AVEi que não fizeram trombólise, está indicada

a redução da PA, em caso de hipertensão extrema (pressão arterial sistólica >220 mmHg ou pressão arterial diastólica >120 mmHg), ou pacientes com doença coronária isquêmica ativa, insuficiência cardíaca, dissecção da aorta, encefalopatia hipertensiva ou pré-eclâmpsia / eclâmpsia[47,65]. Quando o tratamento é indicado, a redução cautelosa de aproximadamente 15% da pressão arterial é sugerida nas primeiras 24h após o início do AVE. O uso de anti-hipertensivos endovenosos como o metoprolol, labetalol e nicardipina é recomendável, o nitruprusiato de sódio é escolha de segunda linha (risco de aumento de pressão intracraniana e plaquetopenia)[47].

Trombólise: a trombólise com alteplase é o tratamento de primeira linha nos pacientes com AVEi dentro da janela terapêutica de 4,5h do *ictus* e que cumprem os critérios de inclusão (Tabela 2). A dose indicada é de 0,9 mg/kg (dose máxima de 90 mg) em infusão contínua por 60 minutos, sendo 10% da dose administrada em *bolus* intravenoso[31].

Trombectomia mecânica: indicada para pacientes com AVEi secundário à oclusão de artéria carótida interna ou artéria cerebral média proximal (M1) e pode ser tratada dentro de 24h após o início dos sintomas, independente do uso de trombolítico (Figura 4)[66].

A publicação de cinco ensaios clínicos positivos de trombectomia endovascular em 2015 revolucionou o futuro da reperfusão em AVE[66]. As primeiras diretrizes recomendaram trombectomia dentro de 6h do início do AVE. No entanto, os estudos DAWN[67] e DEFUSE 3[68] mais recentes, demonstraram um grande benefício da reperfusão até 16 e 24h, respectivamente, após o início, com exame de neuroimagem que demostrasse tecido cerebral viável. De fato, o perfil de segurança e as taxas de sucesso na janela de tempo prolongado foram muito semelhantes aos do tratamento dentro de 6h após o início do AVE. No entanto, a proporção de pacientes com imagem passível de reperfusão diminui com o passar do tempo. Com a expansão da janela de tempo, aproximadamente 15% de todos os pacientes com AVE poderiam ser elegíveis para trombectomia[69].

Em geral, a trombectomia mecânica em paciente com oclusão de artéria proximal e sem muitas comorbidades tem poucas contraindicações. Até pacientes que são inelegíveis para trombólise intravenosa, devido a um risco de sangramento sistêmico, poderiam ser tratados por via endovascular. A abordagem vascular proximal pode complicar o procedimento e reduzir a probabilidade de sucesso, mas geralmente não impediria uma tentativa de trombectomia em um candidato bom. A trombectomia mecânica está associada a risco de transformação hemorrágica do AVE, porém ao analisar ensaios, verificou-se que ocorreu em uma proporção semelhante em pacientes que foram submetidos a trombólise[66]. Pode ocorrer perfuração ou dissecção arterial, mas foi relativamente incomum (aproximadamente 1,3%) nos centros com experiência que participaram de estudos randomizados[70].

As abordagens técnicas da trombectomia variam, mas geralmente envolvem o uso do *stent retriever* e / ou aspiração direta com cateteres específicos. Ao contrário da doença coronariana, quando o trombo oclusivo é geralmente sobreposto a uma placa aterosclerótica estenótica, o trombo embólico AVEi é mais frequentemente apresentado em uma artéria normal. Portanto, técnicas de trombectomia sem a necessidade de implante de *stent* são as habituais, a menos que exista aterosclerose intracraniana. Os ensaios neutros originais usaram o MERCI *coil retriever* e cateteres de aspiração de pequeno diâmetro de primeira geração que mostraram uma eficácia limitada[71].

Por outro lado, os últimos ensaios utilizaram predominantemente *stent retrievers* com uma taxa de reperfusão > 50% nos ensaios principais[22], com taxas mais altas relatadas em estudos mais recentes. Comparações aleatórias de *stent retrievers* de nova geração e cateteres de aspiração de diâmetro maior mostraram resultados semelhantes[72,73]. A trombectomia mecânica para oclusão da artéria

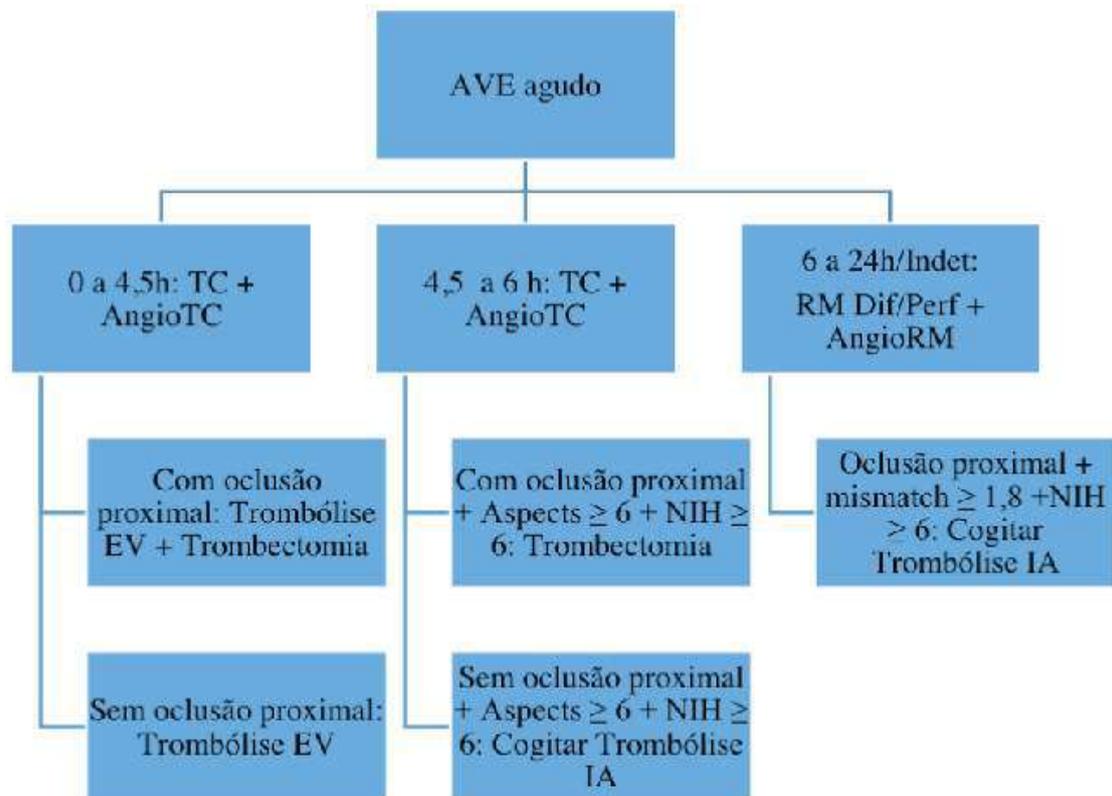



Figura 1: Algoritmo de manejo do AVE agudo.

Fonte: Os autores, 2021.

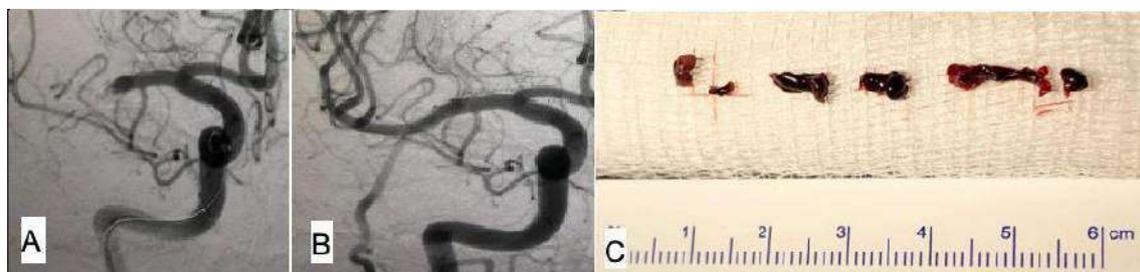



Figura 2: Trombectomia mecânica. **A**. Arteriografia cerebral com oclusão proximal de artéria cerebral média. **B**. Arteriografia cerebral após trombectomia mecânica, com revascularização da artéria cerebral média. **C**. Trombos extraídos no procedimento.

Fonte: Os autores, 2020.

basilar é objeto de estudos randomizados em andamento, mas é amplamente aceita como uma intervenção efetiva baseada nos resultados endovasculares da circulação anterior.

A angioplastia em pacientes com infarto agudo de miocárdio tem substituído a trombólise nas regiões metropolitanas[74]. Contudo, para o AVEi, a trombólise intravenosa permanece como terapia-padrão para todos os pacientes elegíveis, onde a trombectomia é, então, adicionada sem demora. O tempo entre a administração intravenosa do trombolítico e a trombectomia mecânica varia de alguns minutos a várias horas, dependendo da necessidade de transferência inter-hospitalar e o tempo necessário para transporte. Estão em andamento ensaios para testar se a trombectomia sem trombólise intravenosa não é inferior quando a trombectomia é imediatamente acessível. No entanto, esse problema se aplica apenas a uma minoria de pacientes elegíveis para trombectomia. O estudo INTERSECT demonstrou que aproximadamente 60% das oclusões de grandes vasos podem eventualmente ser dissolvidas por alteplase, mas isso pode levar até 6h dependendo da localização do trombo[75].

## Outras orientações

- unidade especializada: estudos sugerem que pacientes com AVE agudo têm melhores resultados quando internados em uma unidade especializada no atendimento de pacientes com AVE (UTI ou unidade crítica neurológica);
- antiagregação plaquetária: iniciar aspirina nas primeiras 48h o mais rápido possível;
- profilaxia de trombose venosa profunda: iniciar uso profilático subcutâneo de heparina de baixo peso molecular (enoxaparina 40 mg/dia) ou heparina não fracionada (5000 UI – 8/8h), observando também o protocolo de cada serviço de tromboembolismo pulmonar; e
- uso de estatinas: recomenda-se o uso de estatinas assim que o paciente tolere a via oral.

## Prevenção secundária do AVE

Após a fase aguda, os pacientes devem receber investigação diagnóstica complementar, antes da alta hospitalar, com o objetivo de definir o mecanismo e a etiologia do AVE, visando definição do melhor tratamento de prevenção secundária para evitar recorrências e planejamento da reabilitação.

## REFERÊNCIAS


1. Teixeira SS, Merida KB, Leal AG. Neurovascular. In: Leal AG, Novak Filho JL (eds). Neuro Fundamental. 1a ed. Curitiba: CRV; 2019. p. 65–72.

2. Casaubon LK, Boulanger JM, Glasser E, *et al*. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Acute Inpatient Stroke Care Guidelines, Update 2015. Int J Stroke. 2016;11(2):239-252.

3. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, *et al*. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet Glob Health. 2013;1(5):e259-81.

4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, *et al*. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2095-2128.

5. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, *et al*. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2014;383(9913):245–255.

6. Bensenor IM, Goulart AC, Szwarcwald CL, Vieira ML, Malta DC, Lotufo PA. Prevalence of stroke and associated disability in Brazil: National Health Survey-2013. Arq Neuropsiquiatr. 2015;73(9):746-750.

7. Caplan L. Basic Pathology, Anatomy, and Pathophysiology of Stroke. In: Caplan L. Caplan's Stroke. A clinical apporach. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. p.22-63.

8. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(3):353-361.

9. Colli B. Hipertensão intracraniana. J Bras Neurocir. 1990:2(1):30-39.

10. Atkins ER, Brodie FG, Rafelt SE, Panerai RB, Robinson TG. Dynamic cerebral autoregulation is compromised acutely following mild ischaemic stroke but not transient ischaemic attack. Cerebrovasc Dis. 2010;29(3):228-235.

11. Aries MJ, Elting JW, De Keyser J, Kremer BP, Vroomen PC. Cerebral autoregulation in stroke: a review of transcranial Doppler studies. Stroke. 2010;41(11):2697-2704.

12. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. Pathophysiology. 2010;17(3):197-218.

13. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. Neuropharmacology. 2008;55(3):310-318.

14. Douen AG, Akiyama K, Hogan MJ, *et al*. intraischemic cerebral glutamate levels and down-regulates excitatory amino acid transporters EAAT1 and EAAT2 from rat cerebal cortex plasma membranes. J Neurochem. 2000;75(2):812-818.

15. Szatkowski M, Barbour B, Attwell D. Non-vesicular release of glutamate from glial cells by reversed electrogenic glutamate uptake. Nature. 1990;348(6300):443-446.

16. Rossi DJ, Oshima T, Attwell D. Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake. Nature. 2000;403:316-321.

17. Grewer C, Gameiro A, Zhang Z, Tao Z, Braams S, Rauen T. Glutamate forward and reverse transport: from molecular mechanism to transporter-mediated release after ischemia. IUBMB Life. 2008;60(9):609-619.

18. Nandagopal K, Dawson TM, Dawson VL. Critical role for nitric oxide signaling in cardiac and neuronal ischemic preconditioning and tolerance. J Pharmacol Exp Ther. 2001;297(2):474-478.

19. Lu GW, Liu HY. Downregulation of nitric oxide in the brain of mice during their hypoxic preconditioning. J Appl Physiol. 2001;91(3):1193-1198.

20. Bolaños JP, Almeida A. Roles of nitric oxide in brain hypoxia-ischemia. Biochim Biophys Acta. 1999;1411(2-3):415-436.

21. Love S. Oxidative stress in brain ischemia. Brain Pathol. 1999;9(1):119-131.

22. Mattson MP, Kroemer G. Mitochondria in cell death: novel targets for neuroprotection and cardioprotection. Trends Mol Med. 2003;9(5):196-205.

23. Leist M, Single B, Castoldi AF, Kühnle S, Nicotera P. Intracellular adenosine triphosphate (ATP) concentration: a switch in the decision between apoptosis and necrosis. J Exp Med. 1997;185(8):1481-1486.

24. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. Physiol Rev. 1999;79(4):1431-1568.

25. Back T, Hemmen T, Schüler OG. Lesion evolution in cerebral ischemia. J Neurol. 2004;251(4):388-397.

26. Coyle JT, Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. Science. 1993;262(5134):689-695.

27. Rosell A, Lo EH. Multiphasic roles for matrix metalloproteinases after stroke. Curr Opin Pharmacol. 2008;8(1):82-89.

28. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. Lancet Neurol. 2007;6(3):258-268.

29. Yang Y, Rosenberg GA. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. Stroke. 2011;42(11):3323-3328.

30. Klatzo I. Pathophysiological aspects of brain edema. Acta Neuropathol. 1987;72(3):236-239.

31. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, *et al*. Ischaemic stroke. Nat Rev Dis Primers. 2019;5:70.

32. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet. 1991;337(8756):1521-1526.

33. Parmar P, Sumaria S, Hashi S. Stroke: classification and diagnosis. Clinical Pharmacist. 2011;3:200-202.

34. Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. Stroke. 1986;17(4):648-655.

35. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. Circ Res. 2017;120(3):472-495.

36. Smith WS, Johnston SC, Hemphill JC. Doenças Vasculares Encefálicas. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, *et al*. (eds). Medicina Interna de Harrison. 19ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. p. 10287-10363.

37. Zhelev Z, Walker G, Henschke N, Fridhandler J, Yip S. Prehospital stroke scales as screening tools for early identification of stroke and transient ischemic attack. Cochrane Database Syst Rev. 2019;4(4):CD011427.

38. Rymer MM. Hemorrhagic stroke: intracerebral hemorrhage. Mo Med. 2011;108(1):50-54.

39. Tambara EM. Diretrizes para atendimento pré-hospitalar no acidente vascular encefálico. In: Cavalcante IL, Cantinho FAF, Assad AR. (eds). Medicina Perioperatória. Rio de Janeiro: SAERJ, 2006. p. 77-83.

40. Nor AM, Davis J, Sen B, *et al*. The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. Lancet Neurol. 2005;4(11):727-734.

41. Eswaradass P, Appireddy R, Evans J, *et al*. Imaging in acute stroke. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2016;14(8):963-975.

42. Rolim CVLRC, Martins M. O uso de tomografia computadorizada nas internações por Acidente Vascular Cerebral no Sistema Único de Saúde no Brasil. Rev. bras. epidemiol. 2012;15(1):179-187.

43. Gonçalves FG, Barra FR, Matos VL, Jovem CL, Amaral LLF, delCarpio-O'Donovan R. Sinais em neurorradiologia: parte 1. Radiol Bras. 2011;44(2):123-128.

44. González RG. Clinical MRI of acute ischemic stroke. J Magn Reson Imaging. 2012;36(2):259-271.

45. Chen F, Ni YC. Magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute ischemic stroke: An update. World J Radiol. 2012;4(3):63-74.

46. Erbguth F. Stroke Mimics and Stroke Chameleons: Differential Diagnosis of Stroke. Fortschritte der Neurologie-psychiatrie. 2017;85(12):747-764.

47. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, *et al*. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018;49(3):e46-e110.

48. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, *et al.* Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association. Stroke. 2012;43(6):1711-1737.

49. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. Stroke. 1997;28:2119-2125.

50. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, *et al*. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Neurology. 1999;53(1):126-131.

51. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, *et al.* Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Circulation. 2007;115(20):e478-534.

52. Martins SCO, Freitas GR de, Pontes-Neto OM, *et al* . Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part II: stroke treatment. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2012;70(11): 885-893.

53. Rodriguez GJ, Cordina SM, Vazquez G, *et al*. The hydration influence on the risk of stroke (THIRST) study. Neurocrit Care. 2009;10(2):187-94.

54. Burns JD, Green DM, Metivier K, DeFusco C. Intensive care management of acute ischemic stroke. Emerg Med Clin North Am. 2012;30(3):713-744.

55. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. BMJ. 1997;314(7090):1303-1306.

56. Bruno A, Biller J, Adams HP Jr, *et al*. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Neurology. 1999;52(2):280-284.

57. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. Stroke. 2001;32(10):2426-2432.

58. Dave JA, Engel ME, Freercks R, *et al*. Abnormal glucose metabolism in non-diabetic patients presenting with an acute stroke: prospective study and systematic review. QJM. 2010;103(7):495-503.

59. Béjot Y, Aboa-Eboulé C, Hervieu M, *et al*. The deleterious effect of admission hyperglycemia on survival and functional outcome in patients with intracerebral hemorrhage. Stroke. 2012;43(1):243-245.

60. Zonneveld TP, Nederkoorn PJ, Westendorp WF, *et al*. Hyperglycemia predicts poststroke infections in acute ischemic stroke. Neurology. 2017;88(15):1415-1421.

61. Lindsberg PJ, Roine RO. Hyperglycemia in acute stroke. Stroke. 2004;35:363-364.

62. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, *et al.* Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. Ann Neurol. 2002;52(1):20-28.

63. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, *et al*. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. Neurology. 2002;59(5):669-674.

64. Ginsberg MD, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. Stroke. 1998;29(2):529-534.

65. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, *et al*. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44(3):870-947.

66. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, *et al*. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet. 2016;387(10029):1723-1731.

67. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, *et al.* Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med. 2018;378(1):11-21.

68. Albers GW, Marks MP, Kemp S, *et al*. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. N Engl J Med. 2018;378(8):708-718.

69. Chia NH, Leyden JM, Newbury J, Jannes J, Kleinig TJ. Determining the Number of Ischemic Strokes Potentially Eligible for Endovascular Thrombectomy: A Population-Based Study. Stroke. 2016;47(5):1377-1380.

70. Campbell BCV, van Zwam WH, Goyal M, *et al*. Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having endovascular thrombectomy versus standard care: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Neurol. 2018;17(1):47-53.

71. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, *et al*. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. N Engl J Med. 2013;368(10):893-903.

72. Lapergue B, Blanc R, Gory B, *et al.* Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(5):443-452.

73. Turk AS, Siddiqui AH, Mocco J. A comparison of direct aspiration versus stent retriever as a first approach (‘COMPASS’): protocol. J NeuroInterv Surg. 2018;10:953-957.

74. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, *et al*. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;127(4):e362-425.

75. Menon BK, Al-Ajlan FS, Najm M, *et al.* Association of Clinical, Imaging, and Thrombus Characteristics With Recanalization of Visible Intracranial Occlusion in Patients With Acute Ischemic Stroke. JAMA. 2018;320(10):1017-1026.

# CAPÍTULO 16

# VASCULITES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

**Leandro José Haas**

**Bernardo Przysiezny**

## INTRODUÇÃO

As vasculites representam desordens caracterizadas pela inflamação e lesão da parede dos vasos sanguíneos. Sua definição histopatológica constitui a presença de infiltrado inflamatório no lúmen do vaso, associado a lesão mural e isquemia dos tecidos supridos pelo mesmo[1,2].

O diagnóstico das vasculites apresenta implicações terapêuticas importantes[1]. O reconhecimento precoce da clínica, dos achados radiológicos e histopatológicos é vital para orientação diagnóstica e essencial para evitar danos permanentes no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico (SNP)[3].

As vasculites do SNC constituem um amplo e heterogêneo grupo de doenças inflamatórias que acometem os vasos sanguíneos das leptomeninges e do parênquima cerebral, de forma que qualquer tipo, tamanho e localização de vaso sanguíneo podem ser acometidos. A vasculite e suas consequências, podem ser a manifestação primária, ou única, de uma doença. Contudo, a vasculite pode ser um componente secundário de amplas condições como infecções, neoplasias, doenças do tecido conjuntivo e uso de drogas[2].

Presume-se de modo geral, que a maioria das síndromes seja, pelo menos em parte, mediada por mecanismos imunopatogênicos, que ocorrem em resposta a certos estímulos antigênicos[2]. A inflamação decorrente da lesão vascular relacionada com determinado agente é, no indivíduo normal, transitória e conduz à eliminação desse fator, bem como à reparação com consequentes alterações da espessura e diâmetro do vaso[1].

Em diversas vasculites primárias, os eventos imunopatogênicos que iniciam a inflamação vascular ainda não são conhecidos[1]. Em situações de resposta inflamatória persistente ou exagerada, em vez de haver um reparo eficaz, pode ocorrer a lesão vascular. Nas vasculites primárias são descritos mecanismos de lesão relacionados com anticorpos. Isso ocorre por lesão direta, pela deposição de imunocomplexos ou pela sua interação com os neutrófilos, sobretudo nas vasculites de pequenos vasos. Embora a patogenia exata permaneça incerta, em todos os casos, o sistema imune desempenha um papel central, e os agentes imunossupressores constituem a base do tratamento.

As vasculites primárias podem ser classificadas também pela sua etiologia no envolvimento exclusivo do órgão alvo como primária não sistêmica, ou de forma sistêmica, com acometimento de múltiplos órgãos e tecidos, classificada como primária sistêmica.

Nas vasculites em que sua etiologia relaciona-se com lesão direta e/ou resposta imunológica a antígenos conhecidos, como, por exemplo, agentes infecciosos, fármacos, substâncias tóxicas, neoplasia, ou mediada imunologicamente por doenças do tecido conjuntivo, são conhecidas como vasculites secundárias[1].

Ao tentar distinguir e classificar o tipo das vasculites do sistema nervoso central, diversas classificações foram elaboradas, ora embasada no tamanho dos vasos acometidos, ou nas suas características histológicas ou de marcadores imunológicos[4].

O Consenso Internacional de Chapel Hill, realizado em 2012, propôs um sistema de nomenclatura revisado

de forma a classificar as vasculites considerando múltiplos fatores, incluindo o tamanho dos vasos e acometimento primário ou secundário[5]. (Tabela 1)

## ANGEÍTE PRIMÁRIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (APSNC)

A vasculite isolada do SNC, também conhecida por vasculite primária do sistema nervoso central, está associada a inflamação e destruição preferencial de vasos de pequenos e médio calibre do parênquima cerebral, da medula espinhal e das leptomeninges, resultando em sinais e sintomas de disfunção do SNC[6].

O termo angeíte é sinônimo de vasculite e refere-se ao comprometimento dos vasos sanguíneos arteriais e venosos. A APSNC é considerada uma doença rara, com incidência anual de 2,4 casos por milhão de indivíduos-ano, com maior acometimento em indivíduos do sexo masculino (2:1) diagnosticados em torno dos 50 anos, com possibilidade de ocorrer em qualquer idade[6].

A etiologia e patogenia não são bem esclarecidas. Associa-se com agentes infecciosos como herpes-vírus-zóster, vírus do Nilo Ocidental e vírus varicela-zóster, como possíveis causas ou fatores desencadeantes[3].

### Quadro clínico

As manifestações da APSNC são variáveis e inespecíficas, e sua evolução clínica pode se apresentar com formas hiperaguda e gradual até crônica e insidiosa. O quadro clínico mais frequente consiste em estado de obnubilação mental e redução da capacidade cognitiva. Devido à possibilidade de acidente vascular encefálico (AVE), quadros com cefaleias, crises epilépticas e déficits neurológicos focais podem ser observados. Sinais e sintomas sugestivos de vasculite sistêmica como neuropatia periférica, febre, perda ponderal ou exantema, não estão presentes na APSNC[3].

Deve-se levantar suspeita de APSNC na presença de AVEs recorrentes, indivíduos jovens sem risco cardiovascular ou hipercoagulobidade reconhecida, meningites crônicas com sintomas neurológicos recorrentes, disfunção neurológica ou medular inexplicada não associada a alguma doença sistêmica ou agente causador conhecido[1,2,6].

### Diagnóstico

O diagnóstico da APSNC é desafiador à medida que os sintomas são inespecíficos, assim como não existem testes diagnósticos específicos para doença. A abordagem inicial se dá por uma completa avaliação sistêmica excluindo outras desordens.

A avaliação complementar deve ser guiada por uma boa história clínica, com completa revisão de órgãos e sistemas e adequado exame físico. Essa avaliação permite, por um lado, verificar se existe insulto a outros órgãos, e por outro, caracterizar o padrão de envolvimento vascular e diagnosticar possíveis causas de vasculites secundárias. Em 1998, Calabrese e Mallek elaboraram um conjunto de critérios diagnósticos da APSNC do qual, o diagnóstico é estabelecido quando todos os três critérios se fazem presentes[7]:

- história ou apresentação clínica de déficit neurológico adquirido de origem desconhecida;
- exame de angiografia cerebral apresentando características clássicas de vasculite ou exame histopatológico de tecido de SNC evidenciando vasculite; e
- ausência de sinais de vasculite sistêmica ou de qualquer outro distúrbio que possam ser atribuídas às características dos exames de imagem e histopatológico.

Apesar de não haver exame complementar específico para a APSNC, determinados exames complementares podem desempenhar importante papel na avaliação clínica. Os exames reagentes de fase aguda, como velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa

| *International Chapel Hill Consensus Conference* 2012 (CHCC) | |
|---|---|
| 1. Vasculite primária com envolvimento exclusivo do sistema nervoso central | Angeíte Primária do SNC (APSNC) |
| 2. Vasculites sistêmicas primárias com envolvimento do sistema nervoso central | |
| 2.1. Vasos de Grande calibre | Arterite de Células Gigantes (ACG)<br>Arterite de Takayasu |
| 2.2. Vasos de Médio calibre | Poliarterite Nodosa (PAN)<br>Doença de Kawasaki |
| 2.3. Vasos de Pequeno calibre | Granulomatose eosinofílica com poliangiite (Síndrome de Churg-Strauss)<br>Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener)<br>Poliangiite microscópica (PAM) |
| 2.3.1 Arteríolas, vênulas e capilares | Vasculite por IgA (Púrpura de Henoch-Schönlein)<br>Vasculite Crioglobulinêmica |
| 3. Vasculites Secundárias | Infecciosas (Bacterianas, Micobactérias, Fúngicas, Rickettesias e Virais)<br>Associadas a neoplasias (Linfoma não Hodgkin)<br>Associadas a tóxicos/fármacos (Cocaína, Anfetamina)<br>Associadas a Colagenoses (Lúpus Eritematoso Sistêmico, Síndrome de Sjögren) |
| Outras Vasculites não incluídas na Classificação CHCC | Doença de Behçet (DB)<br>Síndrome de Cogan<br>Tromboangeíte Obliterante (Buerger) |

Tabela 1: Classificação atualmente utilizada e nomenclatura das vasculites primárias.

Fonte: Modificado de Jennette *et al.*, 2013[5].

(PCR), estão habitualmente sem alterações. A análise do líquido cerebroespinhal (LCS) auxilia na distinção do diagnóstico, em que a maioria dos doentes com APSNC apresentam LCS com elevação de leucócitos e de proteínas[8].

O exame de ressonância magnética (RM) e a angioRM cerebral são exames úteis na avaliação de sinais indiretos de vasculite cerebral como, áreas de infartos e hemorragias multifocais (Figuras 1, 2 e 3). Essas lesões frequentemente envolvem estruturas não habitualmente acometidas na doença cerebrovascular convencional, como o corpo caloso[1].

Figura 2: Estudo com angioRM PCA/2D e TOF/3D após administração de gadolíneo. Observa-se estenose crítica na bifurcação da artéria carótida interna bilateralmente, de forma mais acentuada à esquerda onde há estenose crítica na origem da artéria cerebral média esquerda.

Fonte: Os autores, 2021.

Figura 1: Cortes axiais de RM em ponderação T2/Flair e mapa de ADC. Observa-se lesão isquêmica aguda em parte do córtex da ínsula, giro frontal esquerdo e cápsula interna esquerdas, em território de ramos da artéria cerebral média esquerda, em paciente com o diagnóstico provável de APSNC.

Fonte: Os autores, 2021.

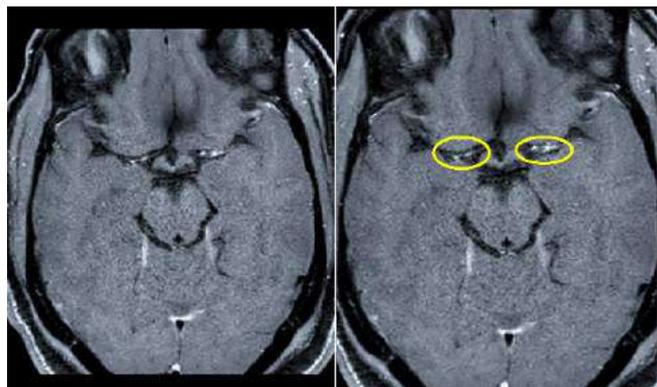



Figura 3: Estudo com angioRM, de parede de vasos após administração de gadolíneo. Observa-se realce na bifurcação da artéria carótida interna bilateralmente (círculo amarelo), mais evidente à esquerda, caracterizando processo inflamatório em parede vascular encontrado em vasculite de SNC.

Fonte: Os autores, 2021.

O exame de angiografia cerebral pode revelar áreas de ectasia e estenose, conhecidas como irregularidades vasculares circunferenciais em esferas ou excêntricas, em “contas de rosário”. De forma que é um exame menos invasivo do que a biópsia, a angiografia tem se tornado o método mais usual para confirmação diagnóstica em pacientes com achados clínicos sugestivos de vasculite de SNC (Figura 4 e 5).

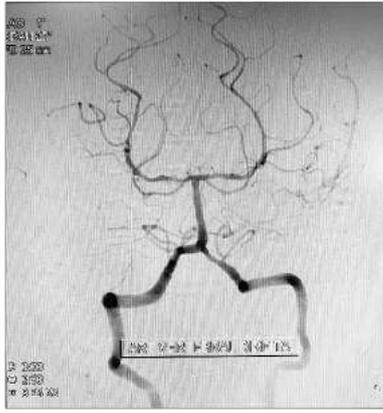



Figura 4: Estudo de angiografia cerebral da artéria vertebral direita em paciente com suspeita clínica de vasculite de SNC. Observa-se redução de calibre na junção vértebro-basilar e nas artérias cerebrais posteriores bilaterais.

Fonte: Os autores, 2021.

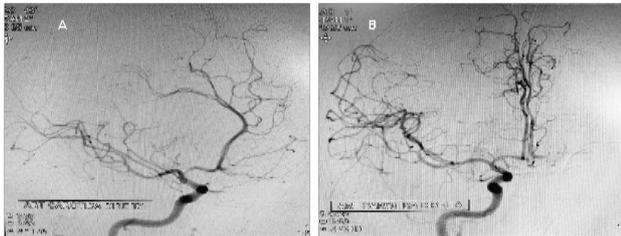



Figura 5: A e B. Estudo de angiografia cerebral da artéria carótida interna direita em paciente com suspeita clínica de vasculite de SNC. Observa-se redução de calibre na origem da artéria cerebral anterior direita.

Fonte: Os autores, 2021.

Apesar de ser um bom método, a sensibilidade da angiografia nos casos de APSNC comprovada por biópsia é de apenas 60%, o que faz com que, um resultado negativo não possa descartar a possibilidade diagnóstica de APSNC[3]. O principal diagnóstico diferencial angiográfico da APSNC é a síndrome de vasoconstrição cerebral reversível (SVCR), com achados radiológicos semelhantes a APSNC, que é uma patologia auto-limitada com maior acometimento de mulheres em torno de 40 anos, com melhor prognóstico sem a necessidade do uso crônico de imunossupressores.

Apesar da evolução de técnicas menos invasivas, como a angiografia cerebral, a biópsia do SNC (parênquima cerebral e leptomeníngea) continua sendo o exame padrão-ouro no diagnóstico de APSNC[9]. O procedimento é seguro, com baixo risco de sequelas, em que um exame positivo confirma vasculite e exclui doenças mimetizadoras. A taxa de resultados falso-negativos é de 25% e, em alguns casos, podem ser necessários, duas ou mais biópsias para estabelecer o diagnóstico. A taxa de positividade da biópsia melhora com maiores amostras teciduais, incluindo meninges sobrejacentes, examinando áreas que se apresentaram afetadas com realce na RM[10]. No exame histopatológico, a APSNC pode revelar os seguintes padrões[9,11]:

- padrão granulomatoso: o mais prevalente (58%), caracterizado por inflamação mononuclear vasculocêntrica associada a granulomas bem formados e células multinucleadas;
- padrão linfocítico: o segundo mais prevalente (28%), caracterizado por infiltração de células T de memória dentro e em torno dos vasos de pequeno calibre; e
- padrão necrotizante: o menos prevalente (14%), apresentando semelhanças com a poliarterite nodosa (PAN) com necrose transmural fibrinoide, fortementemente associada a hemorragia intracraniana, devido à fraqueza da parede dos vasos decorrente da necrose fibrinoide, predispondo a ruptura vascular e a formação de aneurismas.

Não obstante, os três padrões histopatológicos da APSNC podem apresentar manifestações clínicas, respostas terapêuticas e desfechos semelhantes.

## Conduta

Atualmente não existem estudos clínicos randomizados sobre a conduta terapêutico em pacientes com APSNC. O tratamento na APSNC tem sido análogo àqueles utilizados para outras vasculites, em geral, por meio do uso de glicocorticoides[3,8,12].

Em situações agudas, a nível hospitalar, inicia-se terapia empírica com metilprednisolona

endovenosa, 15mg/kg/dia, por 3 a 5 dias, seguido por prednisona, 1 mg/kg/dia, por 4 a 6 semanas.

Nos casos de menor gravidade a nível ambulatorial, inicia-se terapia única com prednisona por 4 a 6 semanas, com desmame de forma gradual.

Os pacientes com biópsia comprovada de padrão granulomatoso ou linfocítico, devem receber uma combinação de glicocorticoides e ciclofosfamida 1,5 a 2 mg/kg/dia via oral ou 600 a 750 mg/m endovenoso mensal[2]. Após remissão, a terapia com ciclofosfamida é substituída por micofenolato de mofetila ou azatioprina como terapia de manutenção. Os pacientes devem ser reavaliados com RM periodicamente, dentro de 4 a 6 semanas após início do tratamento e a cada 3 a 6 meses durante o tratamento subsequente.

O prognóstico apresenta-se mais favorável a partir da melhor compreensão da doença e de uma terapia mais agressiva, com índice de mortalidade de 10% a curto prazo. Cerca de 30% dos pacientes apresentam recidiva da doença após período de remissão[3,13].

## ARTERITE DE CÉLULAS GIGANTES (ACG)

Também conhecida como doença de Horton, arterite cranial e arterite temporal, é classificada como vasculite de vasos de médio e grande calibre, com predileção pelos ramos da cervicais da artéria carótida interna e da artéria carótida externa e pelas artérias vertebrais. É a vasculite primária mais comum no mundo, com prevalência de 10 a 20 casos por 100.000 indivíduos. De maior acometimento em mulheres (3:1) acima de 50 anos, sendo a etnia escandinava e a idade elevada importantes fatores de risco, principalmente na faixa entre 70 a 79 anos[14].

É definida como um pan-arterite, isso é, quando acomete todas as camadas arteriais. Atualmente, o estudo de sua base molecular sugere que células dendríticas ativadas, situadas na parede dos vasos, desempenham importante papel fisiopatológico, desencadeando uma cascata patogênica e recrutando células T e macrófagos na formação de infiltrados granulomatosos[3]. A ACG caracteriza-se classicamente por uma combinação de três de cinco critérios:

1. idade superior aos 50 anos;
2. cefaleia de início recente, em localização temporal;
3. hipersensibilidade do escalpo sobre topografia artéria temporal;
4. VHS > 40-50 mm; e
5. achado histopatológico com predomínio de células mononucleares ou processo granulomatoso com células gigantes.

### Quadro clínico

Os sintomas ocorrem em virtude de uma isquemia e tipicamente cursam com história de cefaleia súbita em topografia temporal, hipersensibilidade do escalpo, claudicação mandibular dolorosa durante a mastigação, febre de origem indeterminada, polimialgia reumática com dor e rigidez matinal de cintura escapular e pélvica, assim como manifestações visuais como amaurose devido à estenose de artéria carótida interna por neuropatia óptica isquêmica anterior ou oclusão da artéria central da retina[3,15].

A apresentação neurológica ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes, com mais da metade manifestando neuropatia periférica, acidente isquêmico transitório (AIT) ou AVE isquêmico (AVEi), quadros oftalmológicos e síndromes neurootológicas. Nos casos de AVEi por ACG, se tem duas características clínicas importantes, o acometimento de território vertebrobasilar é frequente enquanto que o de território intracraniano é incomum[15,16], contrastando com casos de AVEi sem associação com ACG, que possuem prevalência cinco vezes maior em território de artéria carótida interna do que território vertebrobasilar[17].

## Diagnóstico

Na investigação laboratorial é comum encontrar valores elevados de VHS e PCR, sendo o exame de VHS considerado um importante exame de triagem[18]. A biópsia da artéria temporal, revelando vasculite com infiltrado inflamatório de predomínio mononuclear ou inflamação granulomatosa, constitui o padrão-ouro para diagnosticar ACG. Inicialmente, a biópsia pode ser realizada de forma unilateral, com material coletado ≥ 2 cm de comprimento.

Em casos da biópsia ser negativa para ACG, fato que pode ocorrer em até 40% dos pacientes com suspeita de ACG, a decisão de realizar uma nova biópsia controlateral dependerá da suspeita clínica e da viabilidade para diagnóstico por imagem[3]. À ultrassonografia (USG) com Doppler pode apresentar área circular hipoecogênica no lúmen do vaso, representando edema mural, apelidado de "sinal de halo"[19,20] que quando presente bilateralmente, é altamente sugestivo de ACG[21]. Nos casos de elevada suspeita com biópsia negativa e/ou USG Doppler negativo, a TC, angioTC, RM, angioRM e a angiografia configuram exames úteis na identificação de ACG.

## Conduta

A terapêutica na arterite de células gigantes prossegue conforme as indicações da biópsia, clínica e exames de imagem. O início do tratamento em casos suspeitos com comprometimento neurológico não deve ser adiado até obtenção do resultado da biópsia, visto que a urgência do quadro e que a biópsia permanece positiva por até 14 dias após início de tratamento.

Nos pacientes que não apresentam sinais ou sintomas de lesão orgânica isquêmica, como perda visual, por exemplo, inicia-se terapia em doses altas de prednisona, 1 mg/kg/dia, não excedendo 60 mg/dia, a fim de preservar a visão.

Na situação em que haja prejuízo visual já instalado, a conduta se dá com rápida indução da imunossupressão através da metilprednisolona endovenosa, 1000 mg/dia, por 3 dias consecutivos, continuado por terapia via oral com prednisona.

Nos casos que já apresentaram ou possuem elevado risco para efeitos adversos pelo uso de glicorticoides, considera-se o uso de terapias poupadoras de glicorticoides, como metotrexato, ciclofosfamida e tocilizumabe. O prognóstico tende a ser bom, com rápida melhora clínica após início do tratamento[3,22].

Na terapia da ACG, a resposta com uso de glicorticoides é extremamente satisfatória, com rápida evolução. Os benefícios no tratamento em associação com ácido acetilsalicílico a fim de prevenir eventos isquêmicos permanece incerto na literatura.

## ARTERITE DE TAKAYSU (TAK)

A arterite de Takayasu é classificada como uma vasculite de vasos de grande calibre, principalmente no envolvimento da artéria aorta e de seus principais ramos, com maior predileção para artéria subclávia. Acomete preferencialmente mulheres com menos de 40 anos, com maior prevalência em asiáticas[23-25].

## Quadro clínico

A doença pode apresenta-se de forma subaguda, com clínica flutuante de quadro álgico em membros superiores, denotando diferença de pulsos maior do que 10 mmHg entre os membros superiores e inferiores, presença de membro claudicante, sopro carotídeo, subclávio e aórtico, hipertensão arterial sistêmica (HAS) de provável etiologia renovascular, entre outros[26]. O envolvimento das artérias carotídeas e vertebrais levam a um menor fluxo sanguíneo, evoluindo com quadro de tontura, vertigem, síncope, hipotensão ortostática, cefaleia, convulsões e AVEs. Nesta condição, manifestações visuais sugerem quadro tardio[27].

## Diagnóstico

Assim como na ACG, a investigação laboratorial não apresenta especificidades, podendo

apresentar alteração nos valores de fase aguda como o VHS e PCR. Devido à localização dos vasos acometidos, a histopatologia se torna impraticável, mas, ocasionalmente, pode-se obter amostras após procedimentos endovasculares.

Nesta condição, os exames de imagem se tornam imprescindíveis na definição diagnóstica da TAK e na avaliação do acometimento vascular. Os pacientes devem ser submetidos a angioTC ou angioRM a fim de avaliar o lúmen arterial cervical, craniano, torácico, abdominal e de outras áreas do corpo, revelando estreitamento cônico ou oclusão que pode ser acompanhado de adelgaçamento da parede do vaso[28].

### Conduta

A doença é caracterizada por apresentar clínica flutuante, com períodos de exacerbações e remissões, em que apenas 20% dos casos apresentam curso de doença limitado, enquanto que a maioria requer terapia imunossupressora a longo prazo.

O uso de estratégias combinadas aos glicocorticoides sugerem apresentar benefícios no controle da doença a longo prazo. Para maioria dos pacientes com TAK ativa, inicia-se tratamento com doses altas de prednisona com terapia combinada, de modo que, a escolha dessa medicação combinada dependerá de diversos fatores como presença de comorbidades, idealização de gestação, custos terapêuticos e disponibilidade de específicas medicações. O metotrexato 20 a 25 mg por semana ou a azatioprina 2mg/kg/dia, assim como o micofenolato de mofetila podem ser considerados boas opções na terapia combinada.

Em casos selecionados, conforme a severidade da doença, a associação com um inibidor do fator de necrose tumoral (TNF) com glicocorticoide possui boa aceitação.

Nos casos de progressão da doença sem melhora com terapia inicial, pode-se combinar o uso de drogas modificadoras de atividade da doença (DARMD) não biológico como, por exemplo, metotrexato e ciclosporina, com um DARMD biológico, como adalimumab e infliximabe.

Em indivíduos com quadro de isquemia crítica devido a estenose arterial ou nas formações de grandes aneurismas, podem ser necessárias intervenções endovasculares ou outros procedimentos cirúrgicos que devem ser realizados após a remissão da doença, visto o risco de aumentar a estenose presente[29].

## POLIARTERITE NODOSA (PAN)

Também conhecida como panarterite nodosa, periarterite nodosa ou doença de Kussmaul-Meier, essa vasculite afeta tipicamente vasos de pequeno e médio calibre[30]. É considerada uma vasculite sistêmica necrotizante, rara, que acomete mais homens do que mulheres, podendo acometer adultos jovens e mais velhos com pico na quarta à sexta décadas de vida[31].

Sua patogênese é pouco conhecida, mas sabe-se que a infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), assim como a leucemia de células pilosas, podem ser importantes causas de sua patogênese através da deposição de imunocomplexos[32,33]. A inflamação vascular começa na camada adventícia, podendo progredir para pan-arterite, resultando em necrose fibrinoide, podendo formar múltiplos aneurismas pequenos que, à medida em que progridem, podem ocluir o vaso ou sofrerem ruptura, resultando em hemorragia ou infarto[3].

### Quadro clínico

O início dos sintomas pode cursar de insidioso até complicações agudas e fatais. O doente apresenta-se com HAS renovascular sem história de hipertensão, azotemia, livedo reticular, aneurismas e anginas mesentérica e testicular. A neuropatia periférica, na forma de mononeurite múltipla, sendo esta uma disfunção simultânea de dois ou mais nervos periféricos de regiões distintas do corpo cursando com fraqueza, constitui o distúrbio

neurológico mais comum. O envolvimento do SNC é menos frequente, ocorre em torno de 5 a 15% dos pacientes com PAN[34]. As manifestações de SNC variam desde cefaleia, retinopatia, encefalopatias com crises epilépticas e declínio cognitivo até hemorragia intracerebral[35].

## Diagnóstico

Os achados de exame físico e clínica do paciente, assim como os achados laboratoriais, ajudam na investigação da PAN. Deve-se levantar a suspeita de PAN em todos os pacientes com doença febril obscura caracterizada com quadros anginosos e neuropatia periférica crônica sem acometimento pulmonar. Para a classificação da PAN, o Colégio Americano de Reumatologia de 1990, elaborou critérios diagnósticos para doença, classificando-a na presença de dois de dez critérios[36]:

- perda ponderal ≥ 4 kg;
- livedo reticular;
- dor ou hipersensibilidade testicular (angina testicular);
- mialgia ou fraqueza;
- mononeurite múltipla ou polineuropatia;
- pressão diastólica > 90 mmHg;
- azotemia;
- anticorpos anti-HBV;
- anormalidades na arteriografia mesentérica ou renal; e
- evidências de granulócitos em biópsia.

Na avaliação complementar, as proteínas de fase aguda estão tipicamente elevadas[3]. Nestes indivíduos, na possibilidade de relação com vírus da hepatite B, sugere-se investigação com HbSAg e HbEAg. A confirmação diagnóstica deve ser realizada através da biópsia do nervo sural, de um músculo ou testicular. Na ausência de um local adequado para biópsia, a angiografia pode revelar microaneurismas em vasos renais, hepáticos ou na circulação mesentérica[3].

## Conduta

O tratamento permanece incerto, varia de acordo com a gravidade da doença, incluindo glicocorticoides em doses altas nas formas mais leves da doença a associações com agentes imunossupressores como azatioprina, metotrexato ou ciclofosfamida.

Nos casos leves e com combinação pela infecção por HBV ou HCV, inicia-se administração de antivirais, enquanto que nos casos graves associados a hepatite, a terapia com glicocorticoides e plasmaférese pode ser considerada[3,37]. O prognóstico melhorou com o passar do tempo, mas os pacientes costumam evoluir com óbito dentro de 18 meses da doença em virtude de quadro de doença renal crônica e infartos mesentéricos, cardíacos ou cerebrais.

# GRANULOMATOSE COM POLIANGIITE (GPA)

A GPA, previamente conhecida como granulomatose de Wegener, consiste em infiltrado inflamatório granulomatoso necrosante que acomete as vias respiratórias superiores e inferiores, desenvolve glomerulonefrite necrosante e vasculite necrosante sistêmica com predileção por vasos de pequeno e médio calibre. A GPA pertence ao grupo das vasculites com anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) positivo, das quais incluem além dela, a poliangiite microscópica (PAM) e a granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA). Acomete igualmente homens e mulheres entre 30 e 50 anos de idade, com maior predileção por indivíduos caucasianos[3,38].

Acredita-se que sua fisiopatologia envolva a produção de C-ANCA contra a proteinase 3 (PR3), enzima que é expressada principalmente em granulócitos neutrófilos, em aproximadamente 50 a 80% dos pacientes com GPA, se desenvolvendo após exposição a agressores infecciosos do trato respiratório superior (infecções bacterianas, micobacterianas, fúngicas ou virais), ambientais,

químicos, tóxicos ou farmacológicos em indivíduos com predisposição genética com baixa tolerância a autoantígenos de ANCA[3].

## Quadro clínico e diagnóstico

Os sintomas prodrômicos com febre, artralgias migratórias, anorexia e emagrecimento podem durar de semanas a meses. O curso da doença tende a iniciar com sinusite e rinorreia purulenta, exoftalmia, alterações nasais (podendo evoluir para nariz em sela) e acometimento pulmonar (hemoptise) e renal grave. O envolvimento neurológico não é comum na GPA, com o SNP sendo mais acometido que o SNC, na forma de mononeurite múltipla. Quando acomete o SNC, em menos de 10% dos casos, observa-se a formação de granuloma intracraniano com comprometimento de nervos cranianos. De acordo com a Academia Americana de Reumatologia, o diagnóstico de GPA pode ser estabelecido na presença de dois dos quatro critérios[9]:

- presença de úlceras orais ou rinorreia sanguinolento purulento;
- anormalidades em radiografia de tórax revelando nódulos, infiltrados fixos ou cavitários, sugestivos de granulomatose pulmonar;
- hematúria microscópica; e
- evidências de infiltração granulomatosa necrosante da parede arterial em biópsia.

Nos casos com manifestações neurológicas, o comprometimento com paquimengite pode ser observado em RM com contraste[38]. O diagnóstico definitivo é estabelecido através de biópsia de um órgão acometido.

## Conduta

Quando houver grande suspeita clínica para vasculite com ANCA positivo, deve-se iniciar tratamento empírico a estes pacientes.

Os casos sem agressão renal ou de outros órgãos, são classificados como doença leve e podem ser tratados com esquema combinado de glicocorticoides em associação com metotrexato.

Naqueles que apresentam lesão orgânica ou manifestações com risco à vida, o esquema terapêutico consiste em glicocorticoides em associação com ciclofosfamida ou rituximabe. Devido ao importante acometimento renal e de outros órgãos, a GPA continua associada com índices consideráveis de morbidade, mesmo com melhora da sobrevida com novas drogas imunossupressoras[3].

## GRANULOMATOSE EOSINOFÍLICA COM POLIANGIITE (GEPA)

A GEPA, também conhecida como síndrome de Churg-Strauss, é classificada como uma vasculite ANCA positivo que envolve vasos de pequeno e médio calibre[40,41], de epidemiologia incerta, com relatos de maior prevalência na população da Austrália[42]. Acomete mais homens na faixa etária entre 30 e 50 anos, sendo incomum nos indivíduos acima de 65 anos[43]. Assim como as demais vasculites, sua patogenia é incerta. Porém, acredita-se que pode haver relação de fatores genéticos como o sistema antígeno leucocitário humano (HLA) e certas interleucinas na presença de P-ANCA, detectados em 40 a 60% dos casos[43,44]. A GEPA possui grande relação com doentes asmáticos. A associação medicamentosa é amplamente relatada, como na terapia com antileucotrienos na asma, no uso de glicocorticoides inalatórios e no uso de omalizumab.

## Quadro clínico

Na GEPA, indivíduos asmáticos com início em idade adulta e refratário ao tratamento, pode apresentar quadro clínico de dor, parestesia e fraqueza de membros inferiores associada a neuropatia periférica, geralmente com mononeuropatia múltipla, em mais de 75% dos casos[45-47]. Com a evolução da doença, o acometimento motor e atrofia muscular podem ocorrer, assim como uma redução ou ausência da velocidade de condução nervosa,

indicando uma predominante degeneração axonial[3]. O SNC é menos afetado na GEPA, em torno de 10 a 20%, eventos cerebrovasculares tem sido reportados em associação com angeítes cerebrais e áreas de infarto subcorticais na substância branca[48,49].

### Diagnóstico

Alguns exames laboratoriais constituem importantes sinais na investigação de GEPA, como hemograma revelando eosinofilia, valores elevados na dosagem de imunoglobulina E (IgE) e presença de P-ANCA contra antimieloperoxidase. A GEPA é uma desordem multissistêmica classificada na presença de ≥ 4 dos 6 critérios[45]:

- história pregressa de asma;
- hemograma revelando eosinofilia > 10% ou > 1.000/mm$^3$;
- mononeuropatia ou polineuropatia;
- infiltrados pulmonares migratórios detectados em radiografia de tórax;
- anormalidades de seios paranasais; e
- biópsia revelando infiltrado eosinofílico em áreas extravasculares

Os achados histopatológicos de indivíduos com GEPA podem apresentar-se por uma tríade patológica composta por vasculite necrosante de células gigantes, infiltração tecidual eosinofílica e formação extravascular de granulomas necrosantes[3].

### Conduta

A base da terapia para a GEPA são glicocorticoides por 6 a 12 semanas. Em quadros graves com comprometimento do SNC é indicada associação com ciclofosfamida. O prognóstico da GEPA melhorou de forma considerável após a indução de terapia imunossupressora e imunomoduladora[3].

## DOENÇA DE BEHÇET

A doença de Behçet afeta artérias e veias de qualquer calibre e, portanto, não possui lugar na classificação de Chapel Hill. A patologia apresenta-se com maior frequência no Oriente Médio e na parte oriental do continente asiático, com prevalência em torno de 13 a 35 casos por 100.000 indivíduos-ano, em adultos jovens entre 20 a 40 anos de idade, ocorrendo igualmente entre homens e mulheres[3,50].

### Quadro clínico

O acometimento de veias de grande calibre cursam com tromboflebites e trombose venosa profunda, enquanto o envolvimento inflamatório arterial de artérias de grande calibre resulta na formação de aneurismas. Quando atinge vasos de médio e pequeno calibre a síndrome apresenta amplo espectro de manifestações clínicas, incluindo lesões de mucosa oral e genital, lesões cutâneas infectadas, conjuntivite com hipópio ou uveítes e manifestações cerebrais[50-53]. O comprometimento do SNC é observado em 20% dos pacientes e divide-se em parenquimatoso, quando ocorre inflamação de tecidos do SNC, e não parenquimatoso também conhecido como doença de Behçet neurovascular[3].

As lesões parenquimatosas resultam em sinais piramidais, cefaleia, paralisia de nervos cranianos, hemiparesia, alterações de comportamento, hemiparesia, crises epilépticas, neuropatias cranianas, alterações do estado mental e neurite óptica. De outra forma, a doença de Behçet neurovascular corresponde a 30% dos pacientes, relacionada com trombose de seios venosos ou síndrome da veia cava com hipertensão intracraniana ou formação aneurismática e estenoses de artérias de médio calibre[3,50-53].

### Diagnóstico

Diferente de outras vasculites sistêmicas, em Behçet não é comum observar quadro de neuropatia periférica. A presença de ASCA positivo constitui importante sinal diagnóstico, assim como marcadores de fase aguda, citocinas pró-inflamatórias e imunocomplexos circulantes costumam estar elevados [50-53]. O diagnóstico é clínico, podendo ou não ser indicada arteriografia pulmonar.

## Conduta

Atualmente não existe consenso quanto ao tratamento de Behçet. O método terapêutico levará em conta a gravidade da doença e seu acometimento sistêmico. O uso de glicocorticoides ou agentes imunossupressores deve ser considerado nos casos de eritema nodoso e pioderma gangrenoso.

Quadros de comprometimento neurológico e alteração visual com uveíte posterior requerem tratamento imediato com altas doses de glicocorticoides em associação a agente imunossupressor (metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina ou inibidor TNF-α). A doença cursa com episódios de surtos e remissões, de maiores índices de morbimortalidade quando associada a manifestações neurológicas, oculares e acometimento de vasos de grande calibre. O envolvimento parenquimatoso apresenta pior prognóstico[3,53].

## VASCULITES INFECCIOSAS DO SNC

No caso de vasculites infecciosas do SNC, diversos microrganismos se associam à vasculite do SNC e a identificação se torna mais fácil através de sorologias, com amplo espectro de agentes infecciosos passíveis de causar inflamação vascular como, virais (hepatite B, EBV e CMV), meningite bacteriana, meningite crônica devido a tuberculose, infecção por espiroquetas ou infecção fúngica (*Aspergillus* e *Candida sp.*), infecção por riquétsias e parasitária. A etiologia viral mais prevalente se dá pelo vírus varicela-zóster, após lesão herpética principalmente em região oftálmica, com acometimento de vasos de grande calibre em imunocompetentes caracterizada por estenoses segmentares visíveis na angiografia[54].

Em quadros bacterianos, a vasculite surge como infecção purulenta em base de crânio evoluindo para infiltrações vasculares, manifestando-se na forma de AVE isquêmico e hemorragias. Infecções pelo bacilo de Koch, na tuberculose do SNC, são mais frequentes, com quadro de vasculite infecciosa segmentar, com formação secundária de aneurismas e tromboses, levando a áreas de infarto nos núcleos da base, córtex cerebral, tronco encefálico e no cerebelo[55]. A arterite de Heubner, forma mais comum de vasculite sifilítica, é uma endarterite obliterante de vasos de médio e grande calibre, evoluindo para isquemia local. Deve-se investigar todos os doentes com sorologia positiva para sífilis e doença neurológica ou oftalmológica associada, sugerindo quadro de sífilis terciária ou neurossífilis[56].

## REFERÊNCIAS


1. Neto JP, Takayanagui OM. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 1 ed. Rio de Janeiro: Gen Guanabara Kogan; 2013. p. 402.

2. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo DL, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19ª ed. Macgraw-Hill; 2017.

3. Louis ED, Mayer SA, Rowland LP. Merritt, tratado de neurologia. 13ª ed. Rio de Janeiro: Gen Guanabara Koogan; 2018.

4. Rossi CM, Di Comite G. The clinical spectrum of the neurological involvement in vasculitides. Journal of the neurological sciences. 2009;285(1-2):13-21.

5. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, *et al*. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65(1):1-11.

6. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, *et al*. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. Ann Neurol. 2007;62(5):442-51.

7. Calabrese LH, Duna GF, Lie JT. Vasculitis in the central nervous system. Arthritis Rheum. 1997;40(7):1189-1201.

8. Salvarani C, Brown Jr RD, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. IMAJ. 2017;19:448-453.

9. Miller DV, Salvarani C, Hunder GG, *et al*. Biopsy findings in primary angiits of the central nervous system. Am J Surg Pathol. 2009;33(1):35-43.

10. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, *et al*. Rapidly progressive primary central nervous system vasculitis. Rheumatology (Oxford). 2011;50(2):349-358.

11. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, *et al*. Primary central nervous system vasculitis presenting with intracranial hemorrhage. Arthritis Rheum. 2011;63(11):3598-3606.

12. Salvarani C, Brown RD Jr, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. Lancet. 2012;380(9843):767-777.

13. Godasi R, Pang G, Chauhan S, Bollu PC. Primary Central Nervous System Vasculitis. 2021.

14. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, *et al*. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Arthritis Rheum. 2009;61(10):1454-1461.

15. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, *et al*. Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. Medicine (Baltimore). 2009;88(4):227-235.

16. Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. Neurology. 1988;38(3):352.

17. Turney TM, Garraway WM, Whisnant JP. The natural history of hemispheric and brainstem infarction in Rochester, Minnesota. Stroke. 1984;15(5)790-794.

18. Klink T, Geiger J, Both M, *et al*. Giant cell arteritis: diagnostic accuracy of MR imaging of superficial cranial arteries in initial diagnosis-results from a multicenter trial. Radiology. 2014;273(3):844-852.

19. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. N Engl J Med. 1997; 337(19):1336-1342.

20. Schmidt WA. Ultrasound in vasculitis. Clin Exp Rheumatol. 2014;32:S71-77.

21. Arida A, Kyprianou M, Kanakis M, Sfikakis PP. The diagnostic value of ultrasonography-derived edema of the temporal artery wall in giant cell arteritis: a second meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord. 2010;11(1):1-8.

22. Docken WP, Trobe JE, Matteson ELE, Curtis MR. Treatment of giant cell arteritis. UpToDate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-giant-cell-arteritis#H1518118106.

23. Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela JE. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. Am Heart J. 1977;93(1):94-103.

24. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, *et al*. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. Arthritis Rheum. 1990;33(8):1129-1134.

25. Ishikawa K. Natural history and classification of occlusive thromboaortopathy (Takayasu's disease). Circulation. 1978;57(1):27-35.

26. Serra R, Butrico L, Fugetto F, *et al*. Updates in Pathophysiology, Diagnosis and Management of Takayasu Arteritis. Ann Vasc Surg. 2016;35:210-225.

27. Rodríguez-Pla A, de Miguel G, López-Contreras J, de Llobet JM, Llauger J, Díaz C. Bilateral blindness in Takayasu's disease. Scand J Rheumatol. 1996;25(6):394-395.

28. Keenan NG, Mason JC, Maceira A, *et al*. Integrated cardiac and vascular assessment in Takayasu arteritis by cardiovascular magnetic resonance. Arthritis Rheum. 2009;60(11):3501-3509.

29. Merkel P, Matteson ELE, Curtis MRE. Treatment of Takayasu arteritis. UpToDate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-takayasu-arteritis.

30. O Sato, DL Cohn. Polyarteritis and Microscopic Polyangiitis. In: Rheumatology, J. H Klippel, PA Dieppe. (eds). Mosby, St Louis, USA, 2003.

31. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. Arthritis Rheum. 2004;51(1):92-99.

32. Guillevin L, Mahr A, Callard P, *et al*. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. Medicine. 2005;84(5):313-322.

33. Ramos-Casals M, Muñoz S, Medina F, *et al*. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). J Rheumatol. 2009;36(7):1442-1448.

34. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, *et al*. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. Arthritis Rheum. 2010;62(2):616-626.

35. Rosenberg MR, Parshley M, Gibson S, Wernick R. Central nervous system polyarteritis nodosa. West J Med. 1990;153(5):553.

36. Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, *et al*. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum. 1990;33(8):1088-1093.

37. Merkel PA, Matteson ELE, Curtis MRE. Treatment and prognosis of polyarteritis nodosa. UpToDate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-polyarteritis-nodosa.

38. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, *et al*. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum. 1990;33(8):1101-1107.

39. Di Comite G, Bozzolo EP, Praderio L, Tresoldi M, Sabbadini MG. Meningeal involvement in Wegener's granulomatosis is associated with localized disease. Clin Exp Rheumatol. 2006;24(2):S60-64.

40. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. Am J Pathol. 1951;27(2):277.

41. Szczeklik W, Jakieła B, Adamek D, Musiał J. Cutting edge issues in the Churg-Strauss syndrome. Clin Rev Allergy Immunol. 2013;44(1):39-50.

42. Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. Rheumatology. 2020;59:42.

43. Conron M, Beynon HL. Churg-Strauss syndrome. Thorax. 2000;55(10):870-877.

44. Moiseev S, Bossuyt X, Arimura Y, *et al*. International Consensus on ANCA Testing in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202(10):1360-1372.

45. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, *et al*. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum. 1990;33(8):1094-1100.

46. Wolf J, Bergner R, Mutallib S, Buggle F, Grau AJ. Neurologic complications of Churg-Strauss syndrome-a prospective monocentric study. Eur J Neurol. 2010;17(4):582-588.

47. Santos-Pinheiro F, Li Y. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) presenting with polyneuropathy-a case series. J Clin Neuromuscul Dis. 2015;16(3):125-130.

48. Sehgal M, Swanson JW, DeRemee RA, Colby TV. Neurologic manifestations of Churg–Strauss syndrome. Mayo Clin Proc. 1995;70(4):337-341.

49. Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, *et al*. Clinicopathological features of Churg–Strauss syndrome-associated neuropathy. Brain. 1999;122(3):427-439.

50. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. Brain. 1999;122(11):2171-2182.

51. Haghighi AB, Pourmand R, Nikseresht AR. Neuro-Behcet disease: a review. The neurologist. 2005;11(2):80-89.

52. Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behcet's syndrome. Brain. 1999;122(11):2183-2194.

53. Al-Fahad SA, Al-Araji AH. Neuro-Behcet's disease in Iraq: a study of 40 patients. J Neurol Sci. 1999;170(2):105-111.

54. Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Vasculitides secondary to infections. Clinical and experimental rheumatology. 2006;24(2):S71.

55. Chan KH, Cheung RTF, Lee R, Mak W, Ho SL. Cerebral infarcts complicating tuberculous meningitis. Cerebrovascular Diseases. 2005;19(6):391-395.

56. Jay CA. Treatment of neurosyphilis. Current treatment options in neurology. 2006;8(3):185-192.

# CAPÍTULO 17

# VASOCONSTRIÇÃO ARTERIAL CEREBRAL REVERSÍVEL

**Gisela Tinone**

## INTRODUÇÃO

Também chamada de síndrome de Call-Fleming, angiopatia cerebral benigna, angeite pós-parto ou angeite migranosa, a vasoconstrição reversível representa o principal diagnóstico diferencial da vasculite primária cerebral, pois os achados angiográficos são muito semelhantes. O problema é que o erro diagnóstico implicaria em tratar com imunossupressor uma entidade benigna e reversível.

Esse termo foi criado por Calabrese *et al.*[1], em 2007, para tentar agrupar uma série de casos semelhantes descritos previamente.

Diferentemente da vasculite primária cerebral, ela ocorre geralmente em pacientes do sexo feminino mais jovens, com maior incidência aos 42 anos[2].

## QUADRO CLÍNICO

A queixa mais frequente é a cefaleia de início súbito, padrão em trovoada, e muito intensa que atinge o seu máximo de intensidade em poucos minutos, que pode ser associada ou não a déficits focais, mas geralmente sem comprometimento cognitivo. A cefaleia pode ser holocraniana associada a náuseas, vômitos, a foto e fonofobia. Diferentemente dos casos de hemorragia meníngea, os episódios de dor intensa podem ter duração de poucos minutos até 1 a 3h. Podem recorrer nas primeiras duas semanas, mas geralmente são autolimitados e dificilmente têm recidiva após 30 dias[2]. Alguns pacientes podem referir dor de moderada intensidade entre um episódio e outro de dor de padrão em trovoada.

Além da cefaleia, os pacientes podem apresentar déficits focais transitórios ou persistentes quando associados a AVEs (isquêmicos ou hemorrágicos) em cerca de 8 a 43% dos casos. Geralmente a instalação dos déficits focais (alteração visual, déficits sensitivos ou motores e afasia) costuma ser súbita, mas alguns pacientes podem evoluir com fenômenos positivos com evolução em alguns minutos como se fosse uma aura de enxaqueca. Convulsões foram descritas em 1 a 17% dos casos[2].

Diante dessa suspeita uma anamnese cuidadosa deve ser feita para avaliar a associação de fatores desencadeantes como medicações vasoconstritoras como descongestionantes nasais, derivados do ergot e triptanos, assim como uso recente de antidepressivos como inibidores de recaptação da serotonina, drogas ilícitas como cocaína, *crack*, maconha e anfetaminas, último trimestre da gestação, puerpério, tumor produtor de catecolamina como feocromocitoma e uso de imunoglobulina.

Geralmente os pacientes evoluem com melhora após as primeiras semanas se não entrarem em contato novamente com fatores desencadeantes, sendo rara a recidiva.

## DIAGNÓSTICO

a. exames gerais como hemograma, provas de fase ativa, eletrólitos, função renal e hepática assim como autoanticorpos para vasculites sistêmicas e sorologias devem ser solicitados,

mas geralmente são normais;

b. a pesquisa para feocromocitoma também deve ser feita com a dosagem de catecolaminas e metanefrinas na urina;

c. o LCR geralmente é normal ou pouco alterado em 0 a 60% mostrando discreto aumento da celularidade (5 a 35 células) e da proteinorraquia. A glicorraquia é normal[2];

d. exames de imagem: segundo Ducros[2], a RM ou a tomografia de crânio inicial foi normal em 55 a 80% dos casos e alterada em 12 a 81% dos casos ao longo da evolução como hemorragia meníngea localizada na convexidade cerebral, hemorragia cerebral ou infarto cerebral (geralmente em áreas de fronteiras). Alguns pacientes apresentaram alterações compatíveis com encefalopatia posterior reversível[3-5]; e

e. angiografia cerebral representa o exame padrão-ouro e evidencia a presença de estreitamentos arteriais ou irregularidades arteriais difusas tanto em território posterior como carotídeo que classicamente são reversíveis após 6 a 12 semanas. Embora a angiotomografia ou a angiorressonância de vasos cerebrais possam mostrar os mesmo achados, a sua sensibilidade é menor (70%) que a arteriografia cerebral. Eventualmente a angiografia cerebral pode ser normal se realizada muito precocemente[2].

## TRATAMENTO

O tratamento inclui sintomáticos como analgésicos e anticonvulsivantes e bloqueadores de canal de cálcio como a nimodipina. O uso de anti-hipertensivos deve ser feito, mas com muito critério, pois a hipotensão arterial pode ser deletéria na vasoconstrição cerebral.

Recomenda-se repouso relativo e evitar esforço físico ou relação sexual por dias ou semanas dependendo da gravidade inicial do quadro.

É muito importante a identificação de eventuais fatores causais como uso de vasoconstritores, antidepressivos como inibidores da recaptação de serotonina e drogas ilícitas para evitar uma reexposição.

## PROGNÓSTICO

Nas três séries mais conhecidas da literatura a mortalidade foi de menos de 1% e a maioria dos pacientes evoluiu bem, sem sequelas, diferentemente dos casos de vasculite primária cerebral. Por esse motivo a anamnese cuidadosa bem como investigação detalhada são fundamentais para diferenciar essas duas entidades para que a terapêutica especifica seja instituída em cada uma das patologias[3-5].

## REFERÊNCIAS

1. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. Ann Intern Med 2007; 146:34-44.

2. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Lancet Neurol. 2012;11:906-17.

3. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. Brain. 2007;130(12):3091-101.

4. Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, *et al*. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. Arch Neurol. 2011;68:1005–1012.

5. Chen SP, Fuh JL, Wang SJ, *et al*. Magnetic resonance angiography in reversible cerebral vasoconstriction syndromes. Ann Neurol. 2010;67:648-656.

# CAPÍTULO 18

## DISSECÇÃO ARTERIAL CERVICAL EXTRACRANIANA

**Rafael Brito Santos**

**Albedy Moreira Bastos**

### INTRODUÇÃO

A dissecção arterial cervical extracraniana (DAEc) é a súbita ruptura da túnica interna arterial, da artéria carótida ou vertebral, levando à infiltração de uma coluna de sangue em um espaço virtual formado entre a íntima e a adventícia, determinando uma falsa luz que leva a formação de hematoma, resultando na formação de estenose, aneurisma, oclusão ou ruptura do vaso[1]. As dissecções começaram a ser descritas em estudos anatomopatológicos post-mortem na década de 1950[2,3]. O seu diagnóstico passou a ser mais frequente com o desenvolvimento de técnicas diagnósticas mais modernas no final dos anos de 1970[4,5]. A DAEc é uma causa rara de Acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi), entre 1 a 2 % dos casos[6], com uma incidência de 2,6 a 5 casos 100.000 ano[7], porém é a principal causa de AVEi em crianças e adultos jovens (15 a 49 anos)[8,9]. Alguns trabalhos relatam pico de incidência na quinta década de vida. A maior parte dos estudos relatam maior incidência de dissecção carotídea em relação à vertebral[4,5,12]. As dissecções geralmente ocorrem em regiões onde as artérias são móveis e não estão ancoradas a outras artérias ou estruturas ósseas, sendo os locais mais comuns a porção faríngea da artéria carótida interna extracraniana, entre sua origem no bulbo carotídeo e sua entrada na base do crânio e o segmento V3 da artéria vertebral com cerca de 65% dos casos. O acometimento parece ser similar em ambos os sexos, sendo a dissecção vertebral mais comum em jovens e mulheres e a carotídea mais comum em pacientes mais velhos e homens[4,5,13]. As lesões são classificadas em "espontâneas", quando causadas por alterações ateroscleróticas, inflamatórias, por distúrbios genéticos (displasia fibromuscular, síndrome Ehlers–Danlos, Marfan e Loeys-Dietz e síndrome dos rins policísticos) e traumáticas, relacionadas a ferimentos leves (por exemplo, rotação súbita do pescoço e coluna cervical, esportes diversos, principalmente às artes marciais) e iatrogênicas relacionadas à manipulação cervical, quiropraxia, e procedimentos cirúrgicos e endovasculares, entre outros[10,11]. Os fatores de risco comumente associados incluem, entre outros, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, diabetes *mellitus*, tabagismo e migrânea, gravidez e puerpério, *loops*, *coils* e *kinks* arteriais[12]. A dissecção arterial cervical extracraniana é uma patologia de bom prognóstico apresentando com AVEi recorrente em apenas 0,3 a 3,4% dos casos, com alta taxa de recanalização entre 63,9 a 70% em 12 meses e taxa de recorrência de aproximadamente 3% dos casos, em até 6 meses após o primeiro evento[4-6,12].

### FISIOPATOLOGIA

Os segmentos extracranianos das artérias carótidas e vertebrais são muito mais propensos a sofrer dissecção do que seus segmentos intracranianos ou artérias extracranianas de tamanho semelhante, como as artérias coronárias e renais. Essa discrepância pode ser explicada por múltiplas condições predisponentes individuais, incluindo tortuosidade vascular, distúrbios do tecido conjuntivo, variação anatômica óssea ou patológica, infecções ou comorbidades. Existe também, uma maior mobilidade das artérias carótidas internas e vertebrais extracranianas o que leva a um maior potencial

de serem lesionadas pelo contato com estruturas ósseas, como as vértebras cervicais ou o processo estiloide. Essa maior mobilidade envolve a porção faríngea da artéria carótida interna extracraniana, entre sua origem no bulbo carotídeo e sua entrada na base do crânio, e os segmentos V1 (ancorada em sua origem na coluna vertebral) e V3 (ancorado no ponto em que penetra na dura-máter) da artéria vertebral[1,4-6,15].

As dissecções das artérias carótidas e vertebrais geralmente surgem de uma ruptura da íntima. Essa ruptura permite que o sangue arterial penetre na parede da artéria e forme um hematoma intramural, chamado de lúmen falso (Figura 1). O hematoma intramural geralmente está localizado dentro das camadas da túnica média, mas pode ser excêntrico, tanto em direção à íntima quanto em direção à adventícia. Uma dissecção subintimal tende a resultar em estenose do lúmen arterial, enquanto uma dissecção subadventicial pode causar dilatação aneurismática da artéria. Embora tais aneurismas sejam frequentemente referidos como “pseudoaneurismas”, eles não são, porque suas paredes são compostas de elementos do vaso sanguíneo (isto é, mídia e adventícia) [1,4-6,15].

As rupturas da camada íntima são difíceis de identificar no momento do exame microscópico *post-mortem* ou em peças anatomopatológicas cirúrgicas, mas a ausência de qualquer comunicação entre o lúmen arterial falso e verdadeiro sugere que algumas dissecções das artérias carótidas e vertebrais podem ser causadas por um hematoma intramural primário. A íntima também pode ser lesada pela ruptura de um hematoma intramural primário no lúmen arterial, mas tal evento é difícil de distinguir de uma ruptura primária da íntima. É possível que ambos ocorram. Os possíveis mecanismos de AVE isquêmico na dissecção neurovascular incluem trombose com embolia distal em 95% dos casos e 5 % a estenose ou oclusão com sintomas relacionados a ausência de colaterais suficientes em 5% dos casos[1,4-6,15].

## QUADRO CLÍNICO

O quadro clinico é variável, sendo em alguns casos assintomáticos. Os sintomas dividem-se em manifestações locais e isquêmicas transitórias ou permanentes, de acordo com a artéria acometida e a gravidade da lesão. Na dissecção carotídea, os sintomas mais comuns relatados são a cefaleia (67%), dor cervical (49%), síndrome de Horner (29%), perda visual monocular transitória (29%), *tinnitus* (8%) e paralisia de nervo craniano (6%)[14]. A tríade clássica se apresenta com dor em um lado da cabeça, rosto, ou pescoço, acompanhada de síndrome de Horner e de isquemia cerebral ou retiniana, ocorrendo em menos de 1/3 dos casos. Na dissecção vertebral, o quadro típico é dor cervical de variável intensidade associada a cefaleia, geralmente occipital, em 2/3 dos pacientes. Em alguns casos pode levar a radiculopatia, usualmente em território de C5-C6. As manifestações isquêmicas são mais comuns, em até 90% dos casos, quando o acometimento é da artéria vertebral. Podem envolver o tronco cerebral, particularmente a medula lateral (síndrome de Wallenberg), bem como o tálamo, o cérebro e os hemisférios cerebelares. As isquemias carotídeas, variam de 50 a 75%, levando desde a alterações oftalmológicas agudas (cegueira monocular súbita) aos mais variados graus de isquemia cerebral[12,14].

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito através de métodos não invasivos como ultrassom, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). A angiografia arterial digital é considerada o método padrão-ouro[15]. Para uma avaliação inicial, a ultrassonografia com doppler pode ser útil, identificando alteração de fluxo em cerca de 90% dos casos, embora alterações mais específicas de dissecção, como hematoma intramural ou *flap* intimal, sejam observadas em menos de 1/3 dos casos[14]. Os exames mais utilizados são a angiotomografia e a angiorressonância arterial cervical com contraste. Os sinais mais comumente vistos são: estenose de

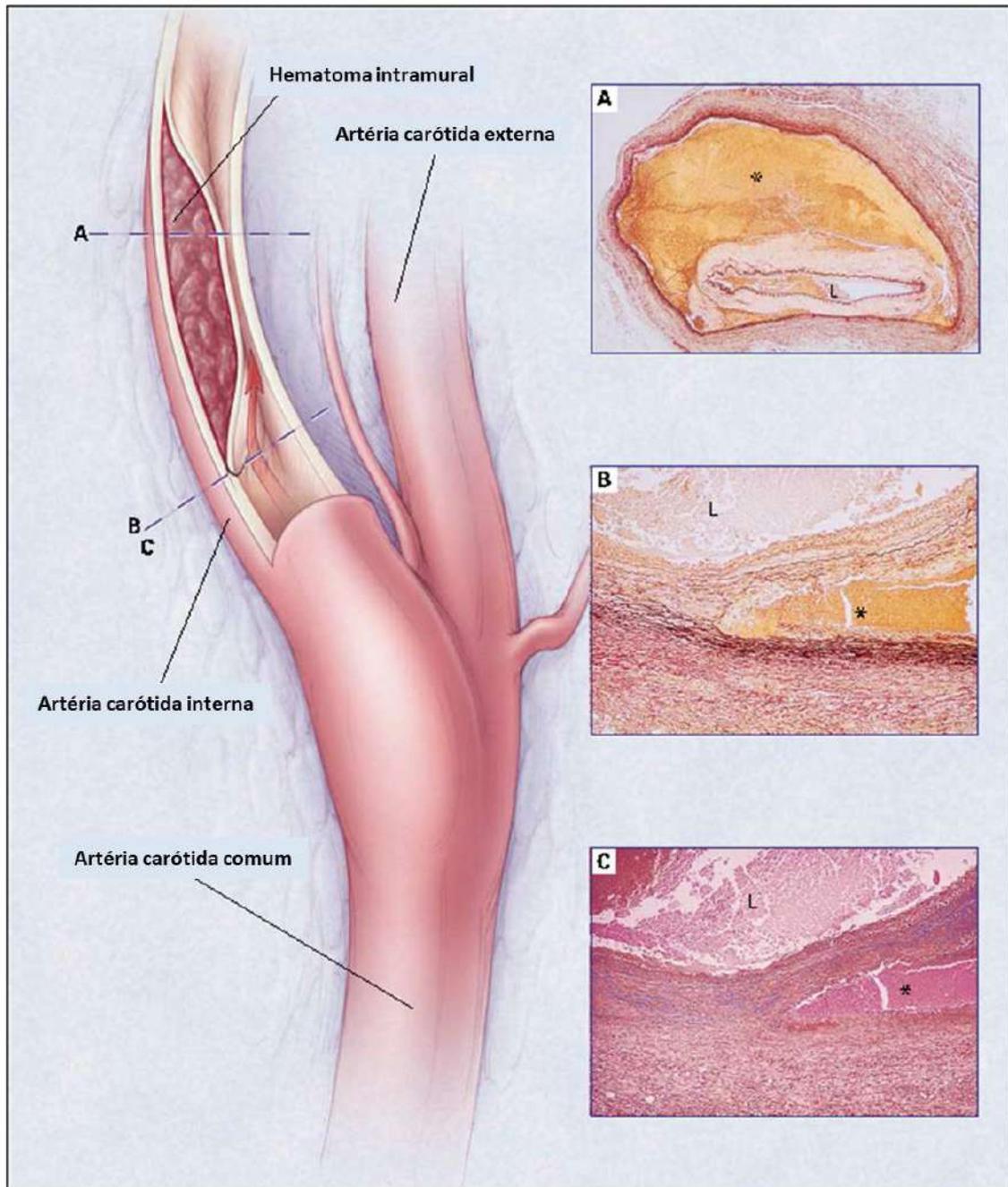



Figura 1: Achados patológicos em mulher de 37 anos com dissecção da artéria carótida interna. Fotomicrografias da artéria carótida interna extracraniana direita (Painéis A, B e C) mostram uma dissecção dentro das camadas externas da túnica média, resultando em estenose do lúmen arterial (L). Os retângulos delineados em azul à esquerda indicam os locais das fotomicrografias. A hemorragia intramural (asterisco) se estende quase inteiramente ao redor da artéria (Painel A) (coloração de van Gieson, x 4); B. As vistas em maior aumento da artéria carótida interna no ponto de dissecção mostram fragmentação do tecido elástico (Painel B) (coloração de van Gieson, x 25); com o acúmulo de substância de vidro fosco claro na túnica média, indicada pelo azul. Coloração de mucopolissacarídeos (Painel C) (Alcian blue, x25). Essas alterações são consistentes com o diagnóstico de necrose medial cística.

Fonte: Modificado de Schievink, 2001[16].

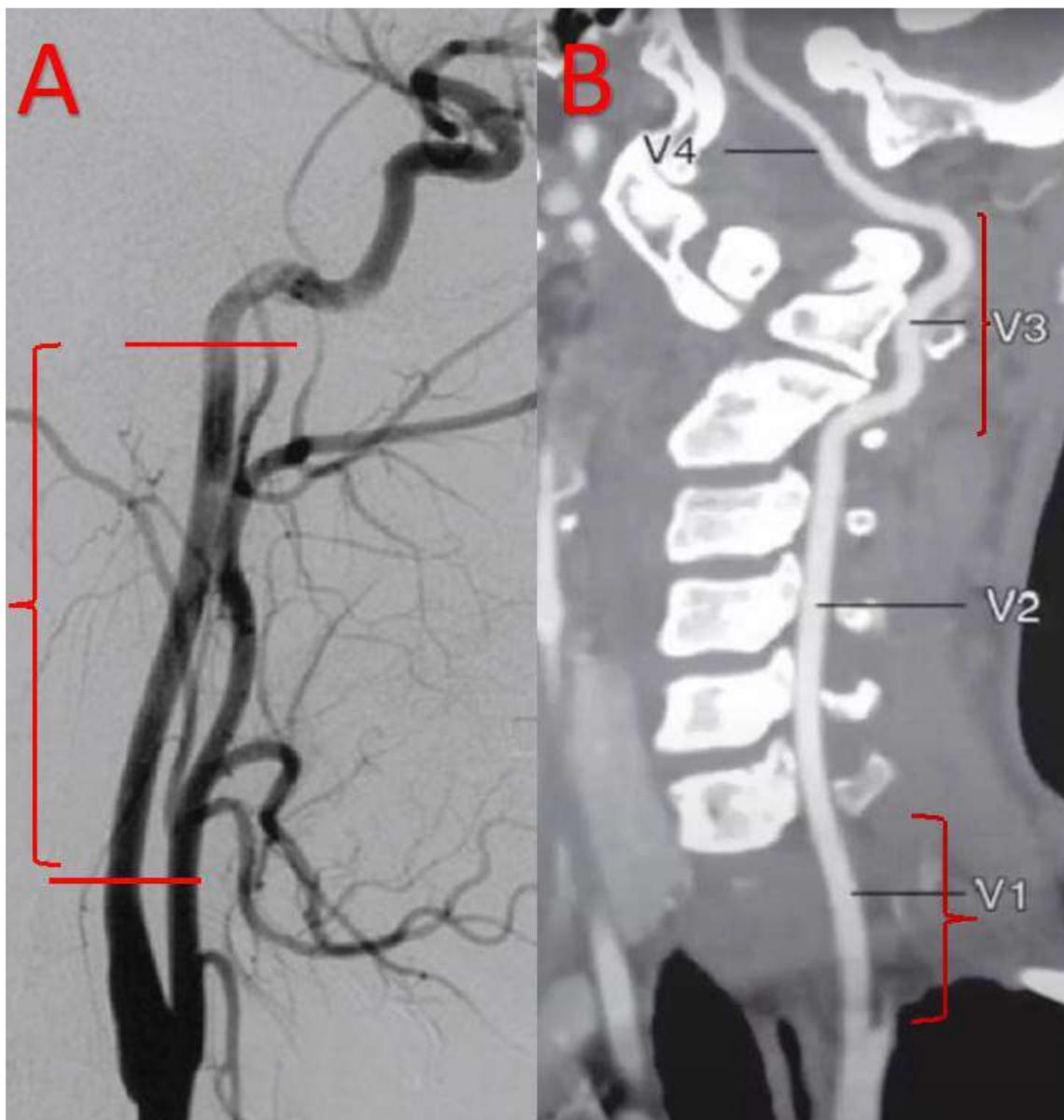



Figura 2: Imagens evidenciando: A. local mais comum de dissecção de artéria carótida, segmento faríngeo 2 cm acima da bifurcação (entre linhas); B. locais mais comuns de dissecção de artéria vertebral segmentos V1 e V3 (entre chaves).

Fonte: Os autores, 2021.

vaso, irregularidade luminal e hematoma intramural. Ambos os métodos são bons para o diagnóstico e têm equivalência parecida. Possuem boa sensibilidade (angioTC 51 a 98% *versus* angioRM 50 a 79%) e especificidade (67 a 100% angioTC versus 67 a 99% angioRM), porém na RM pode-se visualizar hematoma mural com o uso da sequência T1 com saturação de gordura[17].

A escala de DENVER foi desenvolvida para dissecções traumáticas da artéria carótida, podendo também ser utilizada para dissecções de artéria vertebral. Tal escala é dividida em: grau I, irregularidade vascular com estenose menor que 25%; grau II, estenose luminal maior que 25%; grau III, formação de pseudoaneurisma; grau IV, oclusão vascular; e grau V, transecção arterial[18].

## CONDUTA

O tratamento das dissecções é dividido em medicamentoso e cirúrgico (aberto e endovascular). O tratamento medicamentoso tem o objetivo de prevenção de eventos isquêmicos. Em pacientes cuja apresentação inicial foi de AVEi, a recorrência da isquemia é de 6,2 % *versus* 1,1% para pacientes com sintomas locais ou assintomáticos. Na grande maioria dos casos é tratado com anticoagulantes (ACO) ou antiagregantes plaquetários (ADP)[19]. O estudo CADISS não encontrou diferença estatística na prevenção de novas de isquemias (2,4% ADP vs 0,8% ACO), com 0,8% de eventos hemorrágicos graves com anticoagulantes contra 0% em antiagregantes[20]. Pelo menor risco de hemorragias maciças, a maioria dos autores prefere usar antiagregantes plaquetários, porém, em alguns casos, como refratariedade a antiagregantes e presença de trombo intraluminal, os anticoagulantes podem ser considerados como primeira escolha. Observa-se, entretanto, que na presença de dissecção intracraniana concomitante e AVEi extensos devem-se evitar os anticoagulantes[21]. A trombólise e a trombectomia venosa estão bem estabelecidas no tratamento de AVEi agudo cuja causa foi uma dissecção extracraniana[21,22].

O tratamento cirúrgico (aberto e endovascular) possui um nível de evidência menor, estando recomendado para situações específicas, como: (1) sintomas isquêmicos recorrentes, apesar da terapia medicamentosa; (2) hipoperfusão hemodinâmica secundária a estenose, colaterais ruins ou envolvimento de múltiplos vasos; (3) estenose persistente com risco de AVE contínuo; (4) expansão da dissecção ou dissecção sintomática ou pseudoaneurismas; (5) oclusão contralateral ou estenose de alto grau; e (6) contraindicações para anticoagulação devido a hemorragia intracraniana ou sistêmica[23,24].

A cirurgia aberta, muito utilizada na era pré-endovascular, hoje está suplantada pelas técnicas endovasculares. Grande parte das técnicas consiste na oclusão de vaso acometido. Em relação às técnicas reparatórias, a mais utilizada é a ressecção do segmento dissecado e substituição por enxerto venoso (veia safena). Pode ser utilizada a trombectomia seguida de angioplastia com *patch*. As complicações mais frequentes são eventos isquêmicos (9 a 10%) e lesão de nervo craniano (58%). O *bypass* extra/intracraniano (artéria temporal superficial-cerebral média, occipital-vertebral) pode ser utilizado em caso de fluxo sanguíneo colateral insuficiente. O tratamento seletivo dos aneurismas com clipagem ou ligadura aneurismática pode ser realizado, porém existem poucas séries de casos publicadas e os resultados são variáveis[25-28].

O tratamento cirúrgico endovascular tornou-se a primeira escolha nas últimas duas décadas. Pode ser dividido em tratamento desconstrutivo e reconstrutivo. A oclusão do vaso é um método eficaz para a prevenção de novas isquemias e deve ser realizada após teste de oclusão com balão para verificação de fluxo colateral. Podem ser utilizados espirais (*coils*), agentes embólicos líquidos (n-BCA, Onyx) e *plugs* vasculares de vários tamanhos. Devido ao amplo sucesso relatado de técnicas reconstrutivas de tratamento, envolvendo várias estratégias de implante de *stent*, o sacrifício

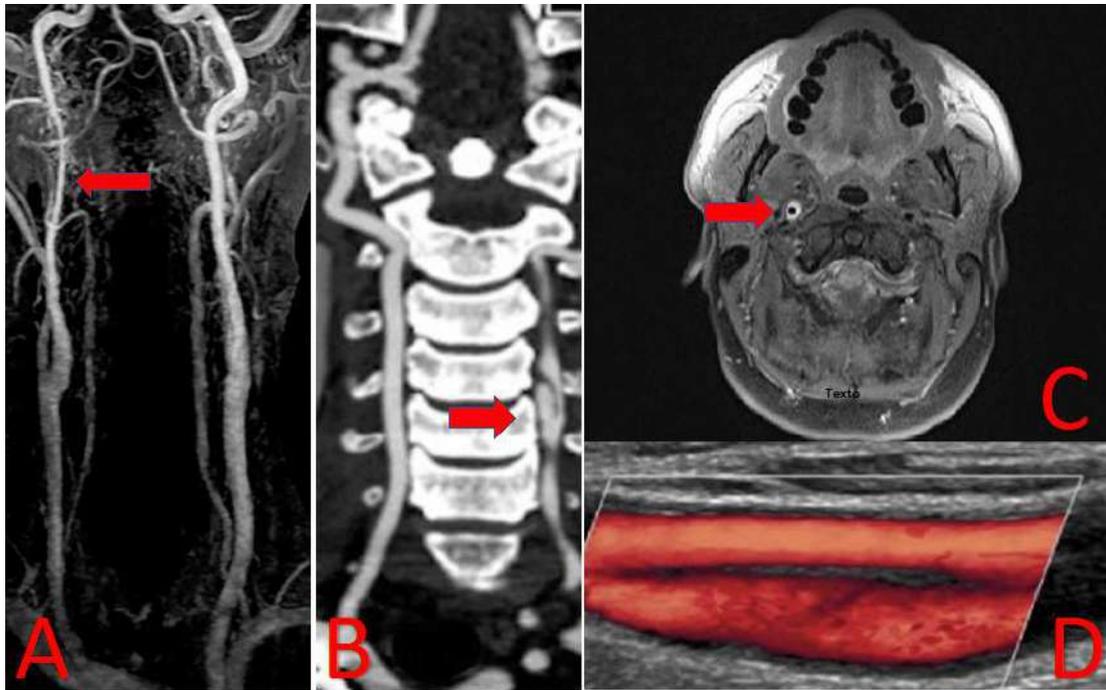



Figura 3: A. angioRM cervical com contraste evidenciando dissecção do segmento cervical da artéria carótida. B. angioTC arterial cervical com contraste evidenciando dissecção no segmento V2 da artéria vertebral com formação de pseudo-aneurisma. C. Imagem de RM cervical T1 axial com saturação de gordura evidenciando hematoma intramural (hiperintenso) com lúmen residual (hipointenso). D. US doppler evidenciando duplo lúmen em uma visão longitudinal da artéria carótida comum.

Fonte: Os autores, 2021.

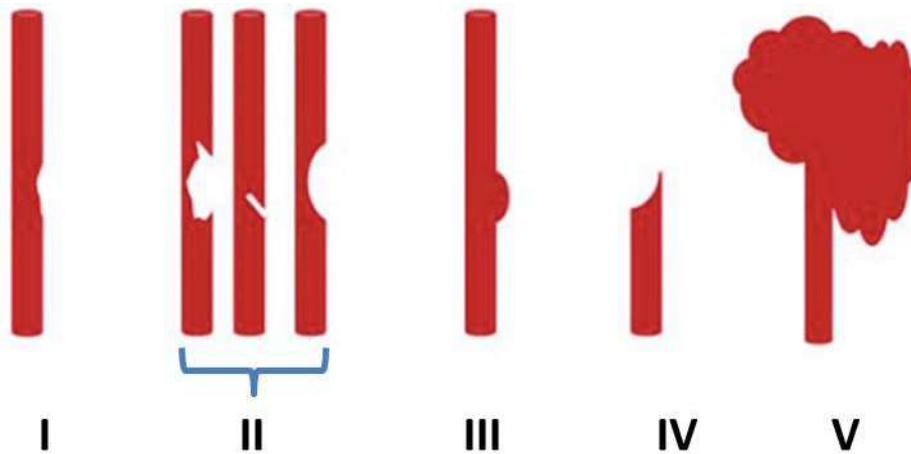



Figura 4: Escala de Denver para dissecção traumática arterial cervical. I. estenose 25%; II. estenose luminal maior que 25%; III. formação de pseudoaneurisma; IV. oclusão vascular; V. transecção arterial.

Fonte: Adaptado de Spiotta, 2019[15].

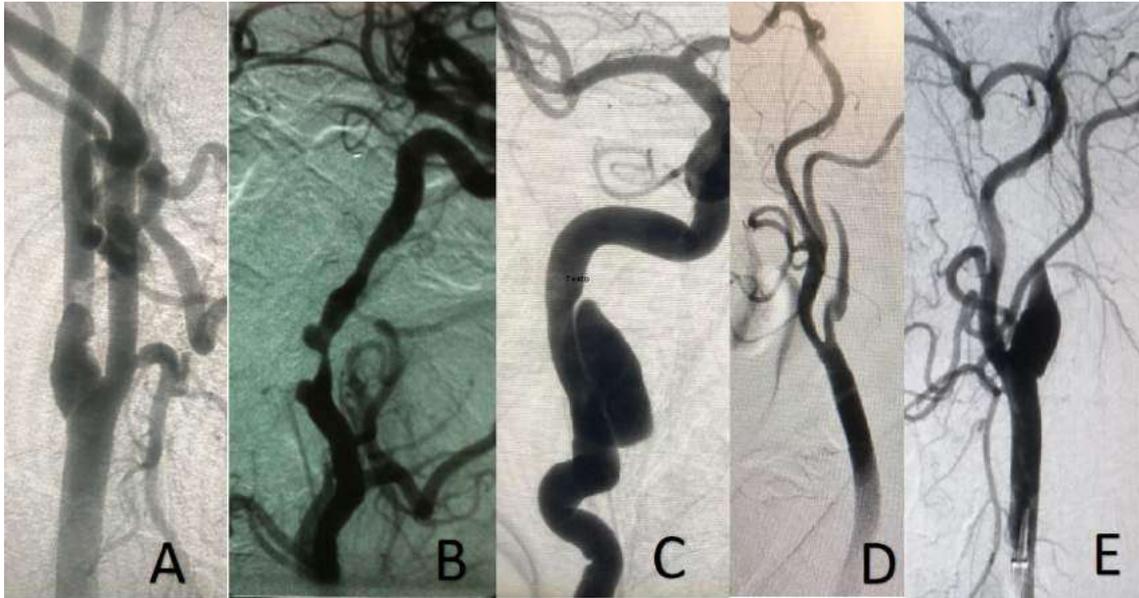



Figura 5: Séries angiográficas digitais da artéria carótida evidenciando dissecções em diferentes formas. A. estenose leve da artéria; B. estenose grave; C. formação de pseudo-aneurisma; D-E. oclusão total da artéria.

Fonte: Os autores, 2021.

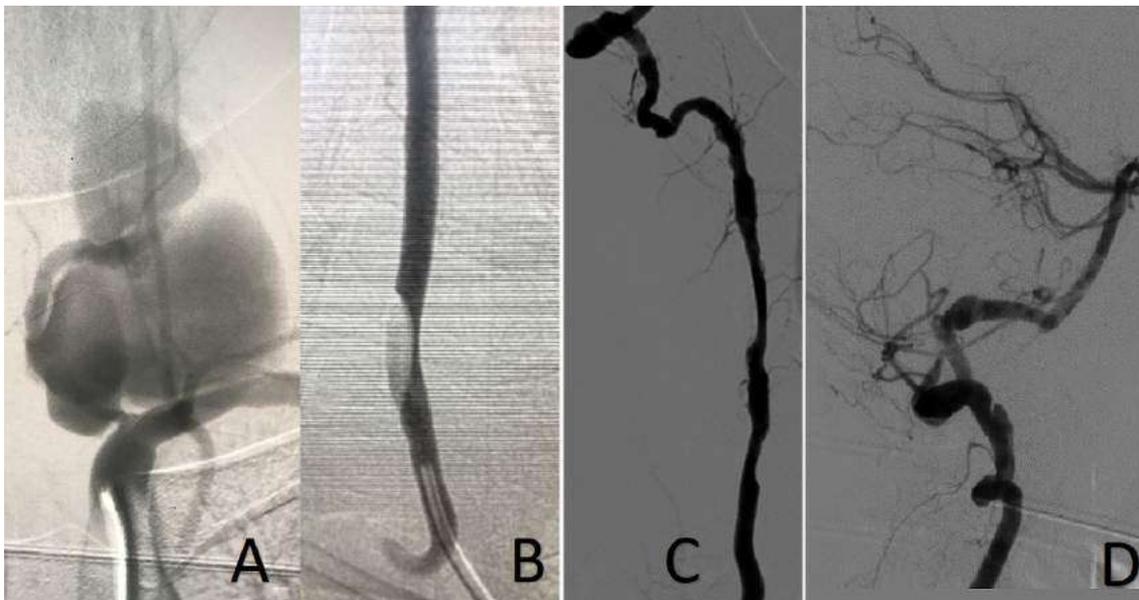



Figura 6: Séries angiográficas digitais da artéria vertebral evidenciando A. dissecção com formação de pseudo-aneurisma gigante da artéria vertebral; B. dissecção traumática em angiografia arterial; C. dissecção em segmento V2 e V3 da artéria vertebral; D. dissecção em segmento V3 e V4 da artéria vertebral.

Fonte: Os autores, 2021.

de vasos está se tornando menos comum. Tem se dado preferência ao tratamento reconstrutivo com uso de *stents* para o tratamento endovascular das dissecções arteriais. Utiliza-se *stents* convencionais metálicos auto-expansíveis ou os expansíveis por balão, *stents* revestidos e *stents flow diverter*, associados ou não a espirais, em caso de pseudoaneurismas. Para lesões mais proximais de carótida e vertebrais, os *stents* convencionais auto-expansíveis, os expansíveis por balão e os *stents* revestidos são uma excelente alternativa, com resultados muito bons. Para segmentos arteriais mais distais, curvos ou de maior mobilidade, como região cervical alta e base do crânio, são preferidos *stents* redirecionadores de fluxo, visto que possuem maior resistência a compressão e deformidade, melhor navegabilidade e facilidade de liberação. Os estudos demostram excelentes resultados com uma alta taxa de sucesso técnico de 99,1%, com apenas 3,3% de taxas de reestenose, e AVE recorrente ao longo de 20,9 meses de apenas 2,1%[29-35].

## REFERÊNCIAS


1. Beletsky V, Norris JW. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. N Engl J Med. 2001;345(6):467.

2. Watson A. Dissecting aneurysm of arteries other than the aorta. J Pathol Bacterial 1956;72: 439–449.

3. Wolman L. Cerebral dissecting aneurysms. Brain 1959;82: 276–291.

4. Fisher CM, Ojemann RG, Roberson GH. Spontaneous dissection of cervico-cerebral arteries. Can J Neurol Sci. 1978;5(1):9-19.

5. Mokri B, Sundt TM Jr, Houser OW. Spontaneous internal carotid dissection, hemicrania, and Horner's syndrome. Arch Neurol. 1979;36(11):677-80.

6. Giroud M, Fayolle H, André N, *et al*. Incidence of internal carotid artery dissection in the community of Dijon. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994;57(11):1443.

7. Schievink W, Roiter V. Epidemiology of cervical artery dissection. Front Neurol Neurosci. 2005;20:12-15.

8. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, *et al*. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. Stroke. 2009;40:1195–1203.

9. Nash M, Rafay MF. Craniocervical Arterial Dissection in Children: Pathophysiology and Management. Pediatr Neurol. 2019;95:9-18.

10. Serkin Z, Le S, Sila C. Treatment of extracranial arterial dissection: the roles of antiplatelet agents, anticoagulants, and stenting. Curr Treat Options Neurol. 2019;21:48.

11. Demartini Z Jr, Rodrigues Freire M, Lages RO, *et al*. Internal Carotid Artery Dissection in Brazilian Jiu-Jitsu. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg. 2017;19(2):111-116.

12. Béjot Y, Aboa-Eboulé C, Debette S, *et al*. Characteristics and outcomes of patients with multiple cervical artery dissection. Stroke. 2014 Jan;45(1):37-41.

13. Debette S, Grond-Ginsbach C, Bodenant M. Differential features of carotid and vertebral artery dissections. The CADISP study.Neurology 2011;77:1174–81.

14. Beletsky V, Norris JW. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. N Engl J Med. 2001;345(6):467.

15. Spiotta AM, Turner RD, Chaudry MI, Turk AS . Management of Cerebrovascular Disorders A Comprehensive, Multidisciplinary Approach. Charlestone, USA: Springer; 2019.

16. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. N Engl J Med. 2001;344(12):898-906. doi: 10.1056/NEJM200103223441206.

17. Provenzale JM. Dissection of the internal carotid and vertebral arteries: imaging features. AJR Am J Roentgenol. 1995;165(5):1099-104.

18. Biffl WL, Moore EE, Offner PJ, Brega KE, Franciose RJ, Burch JM. Blunt carotid arterial injuries: implications of a new grading scale. J Trauma Inj Infect Crit Care. 1999;47(5):845–53.

19. Georgiadis D, Arnold M, von Buedingen HC, *et al*. Aspirin vs anticoagulation in carotid artery dissection: a study of 298 patients. Neurology. 2009;72(21):1810–1815.

20. CADISS trial investigators, Markus HS, Hayter E, *et al*. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. Lancet Neurol. 2015;14(4):361–367.

21. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, *et al*. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018;49(3):e46-e110.

22. Blassiau A, Gawlitza M, Manceau PF, Bakchine S, Serre I, Soize S, Pierot L. Mechanical Thrombectomy for Tandem Occlusions of the Internal Carotid Artery-Results of a Conservative Approach for the Extracranial Lesion. Front Neurol. 2018;9:928.

23. Asif KS, Lazzaro MA, Teleb MS, Fitzsimmons B-F, Lynch J, Zaidat O. Endovascular reconstruction for progressively worsening carotid artery dissection. J NeuroIntervent Surg. 2015;7(1):32–39.

24. Xianjun H, Zhiming Z. A systematic review of endovascular management of internal carotid

artery dissections. Interv Neurol. 2013;1(3–4):164–170.

25. Schievink WI, Piepgras DG, McCaffrey TV, Mokri B. Surgical treatment of extracranial internal carotid artery dissecting aneurysms. Neurosurgery. 1994;35(5):809-815

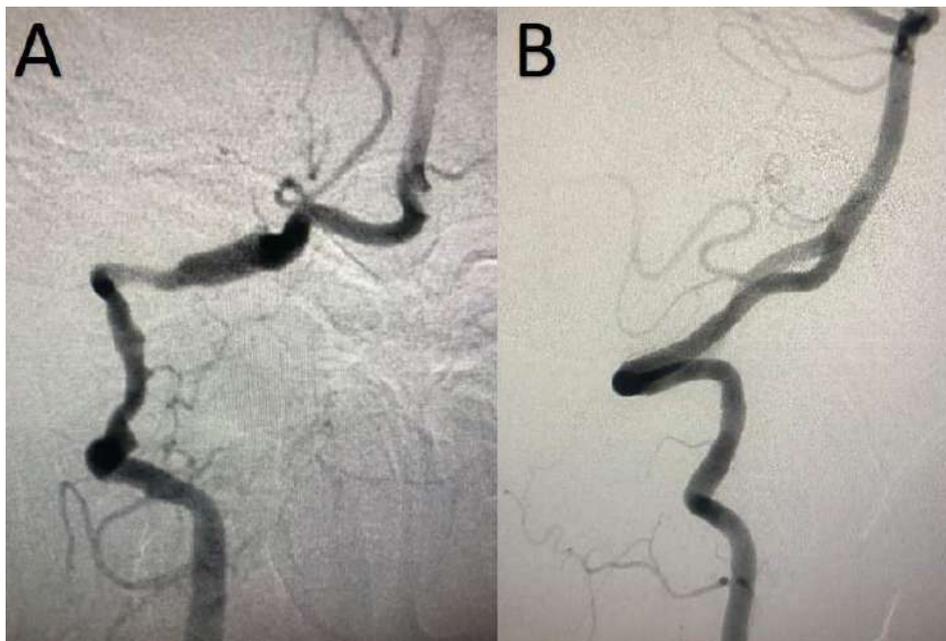



Figura 7: Séries angiográficas em fase aguda e tardia de paciente com AVE isquêmico de circulação posterior evidenciando A. dissecção de segmento V3 da artéria vertebral; B. controle tardio com cura completa da lesão.

Fonte: Dr. Luciano Manzato, 2021.

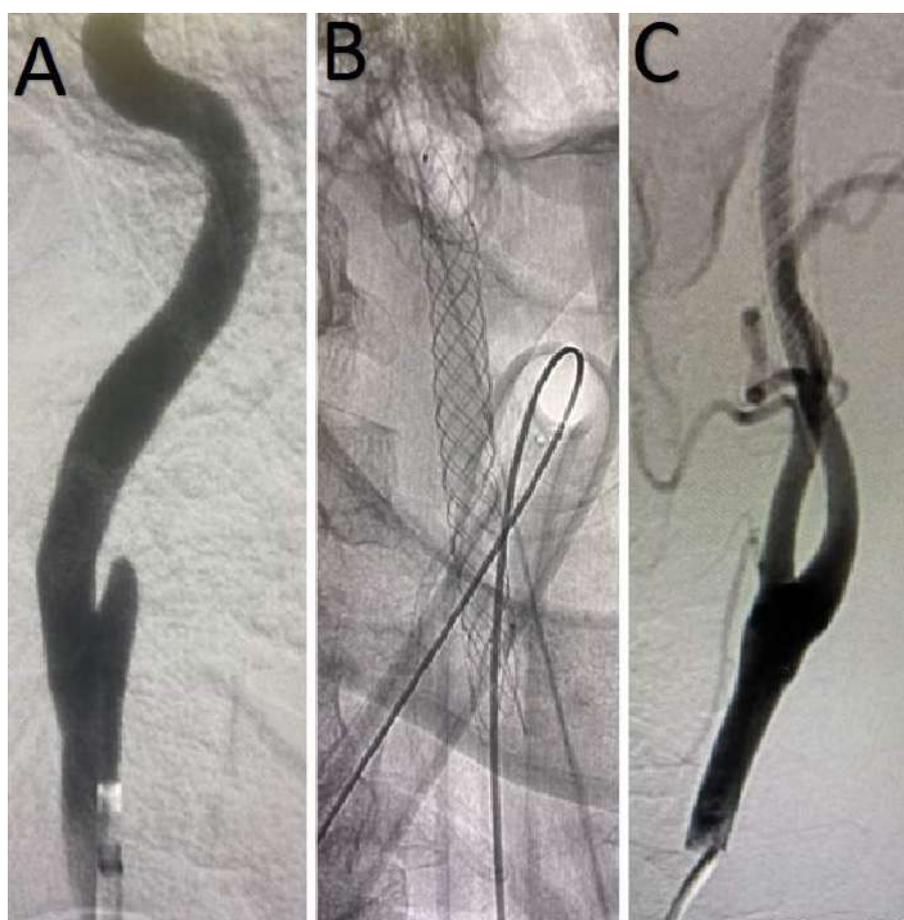



Figura 8: Paciente com história de dor cervical intensa e AVE isquêmico. A. pseudo aneurisma do segmento cervical da artéria carótida; B. imagem evidenciando *stent* cervical dupla malha; C. controle tardio com oclusão completa da lesão.

Fonte: Dr. Luciano Manzato, 2021.

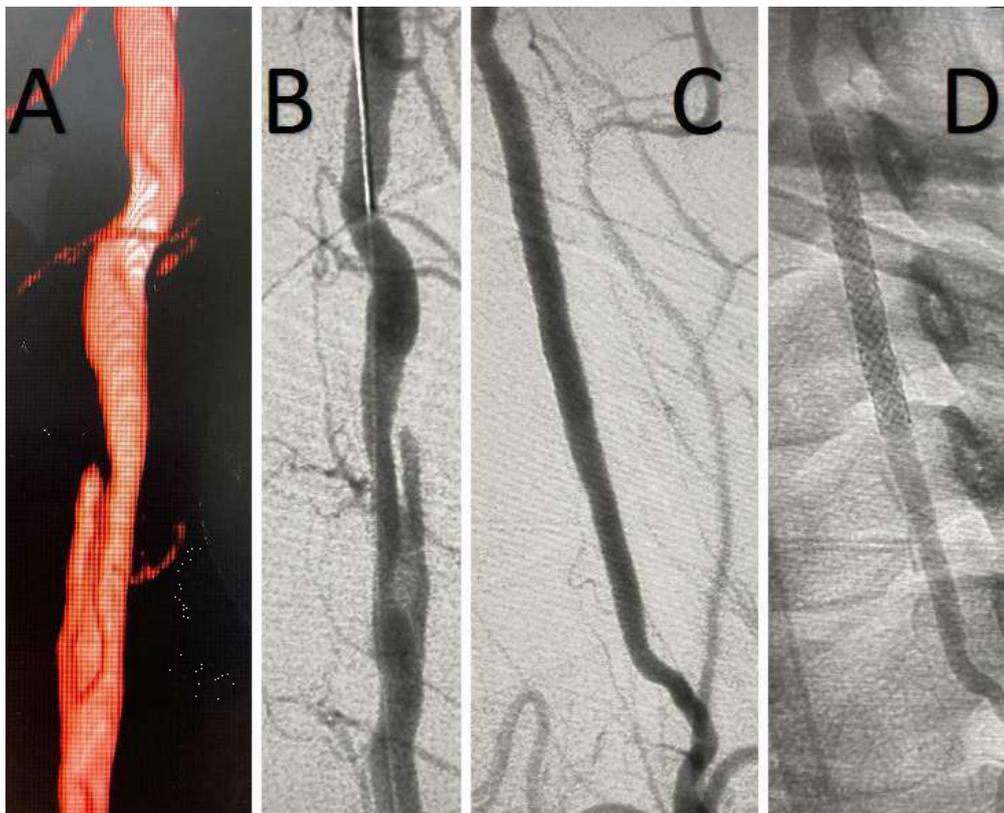



Figura 9: Paciente de 43 anos com AVE isquêmico de repetição. A. imagem em 3D evidenciando dissecção do segmento V2 da artéria vertebral; B. imagem evidenciando navegação distal a lesão; C-D. controle final pós-implante de *stent* coronariano farmacológico.

Fonte: Dr. Mário Túlio Rezende, 2021.

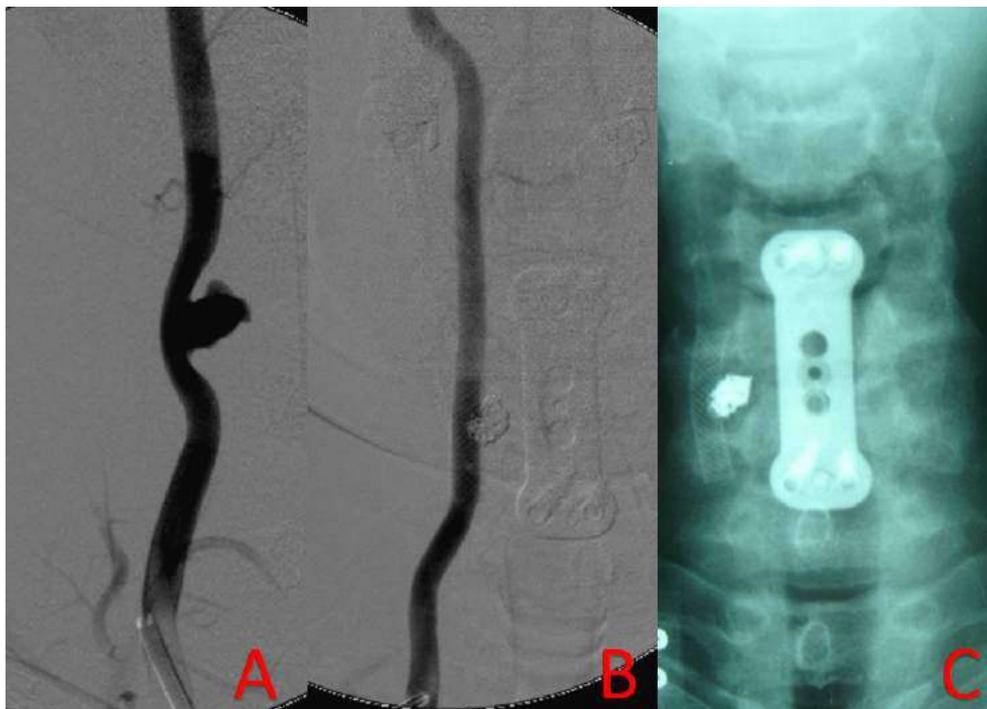



Figura 10: Paciente vítima de traumatismo raquimedular cervical submetido a artrodese via anterior com sangramento intenso durante a cirurgia. A. Angiografia evidenciando dissecção no segmento V2 da artéria vertebral direita com formação de pseudoaneurisma; B. controle tardio realizado tratamento com *coils* e *stent*; C. radiografia cervical anteroposterior de controle.

Fonte: Dr. Marco Túlio Rezende, 2021.

Figura 11: Paciente de 50 anos com AVE agudo. A. dissecção em segmento cervical com estenose grave de artéria carótida direita; B. Imagem evidenciando pobreza de circulação intracraniana; C-D. controle tardio pós-implante de 2 *stents*.

Fonte: Dr. Luciano Manzato, 2021.

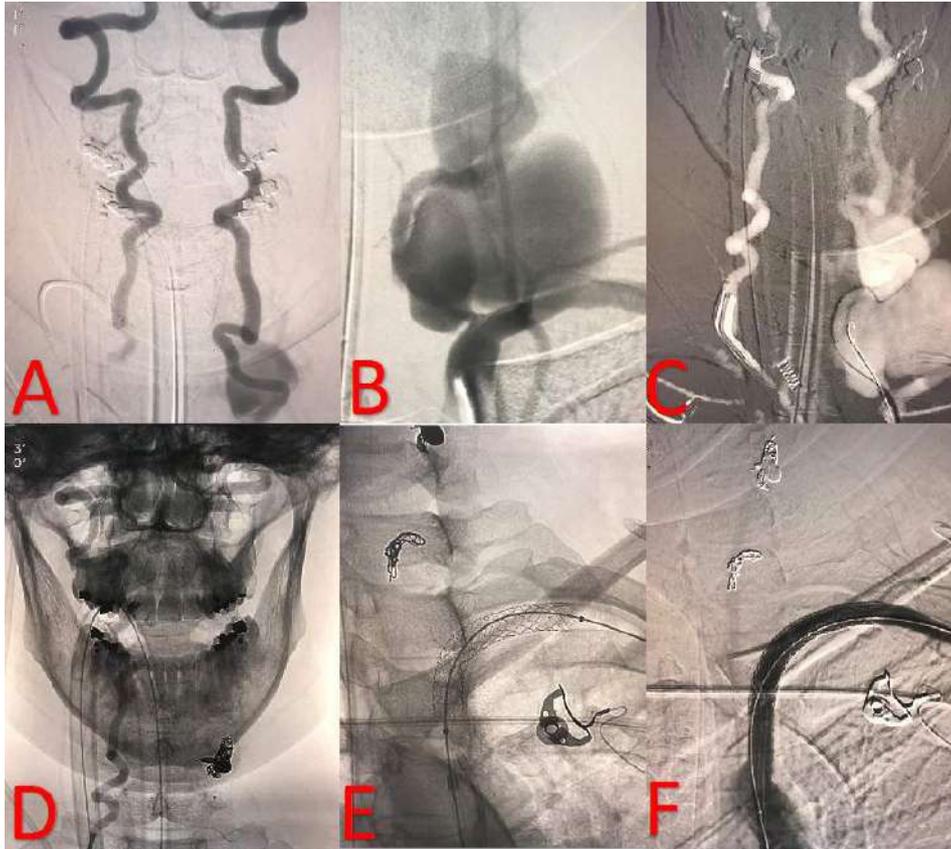



Figura 12: Paciente de 32 anos vítima de trauma cervical apresentando massa pulsátil e dor intensa em região cervical. A-B. angiografia demostrando dissecção artéria vertebral com formação de pseudo-aneurisma gigante; C-D. realizada oclusão total da arterial com *coils* de artéria vertebral. E-F. implante de *stent* revestido em artéria subclávia.

Fonte: Dr. Tiago de Jesus, 2021.

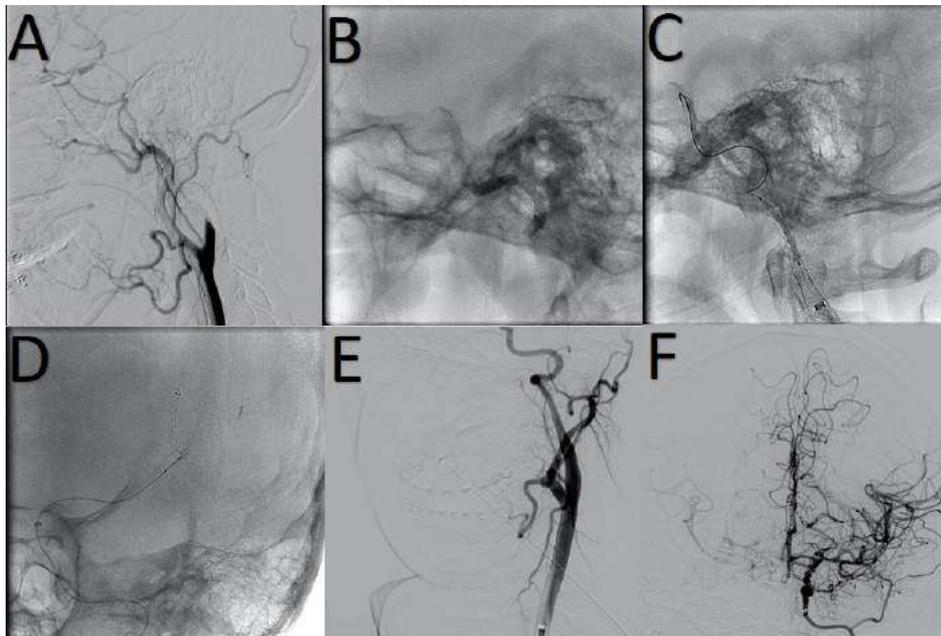



Figura 13: Paciente de 41 anos com dor cervical seguida de afasia e hemiplegia direita. A. angiografia demonstrando dissecção da artéria carótida esquerda com oclusão total; B. navegação de microcateter; C. implante de 2 *stents* telescopados; D. trombectomia com *stent retriever*; E. controle imediato após implante de *stents*; F. controle imediato após trombectomia.

Fonte: Dr. Tiago Madeira, 2021.

26. Müller BT, Luther B, Hort W, Neumann-Haefelin T, Aulich A, Sandmann W. Surgical treatment of 50 carotid dissections: indications and results. J Vasc Surg. 2000;31(5):980-988.

27. Ota N, Okada Y, Noda K, Tanikawa R. Microsurgical embolectomy with superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass for acute internal carotid artery dissection: A technical case report. Surg Neurol Int. 2020;11:223.

28. Inoue Y, Matsuzawa K. Occipital Artery-to-Vertebral Artery Bypass to Stop Transient Ischemic Attacks Caused by Traumatic Vertebral Artery Dissection. World Neurosurg. 2019;123:64-66.

29. Xianjun H, Zhiming Z. A systematic review of endovascular management of internal carotid artery dissections. Interv Neurol. 2013;1(3–4):164–170.

30. Amuluru K, Al-Mufti F, Roth W, Prestigiacomo CJ, Gandhi CD. Anchoring Pipeline Flow Diverter Construct in the Treatment of Traumatic Distal Cervical Carotid Artery Injury. Interv Neurol. 2017;6(3-4):153-162.

31. Baptista-Sincos APW, Simplício AB, Sincos IR, *et al*. Flow-diverting Stent in the Treatment of Cervical Carotid Dissection and Pseudoaneurysm: Review of Literature and Case Report. Ann Vasc Surg. 2018;46:372-379.

32. Wang A, Santarelli J, Stiefel MF. Pipeline embolization device as primary treatment for cervical internal carotid artery pseudoaneurysms. Surg Neurol Int. 2017;19;8:3.

33. Plou P, Landriel F, Beltrame S, Hem S, Peralta O, García-Mónaco R, Yampolsky C. Flow Diverter for the Treatment of Pseudoaneurysms of the Extracraneal Vertebral Artery: Report of Two Cases and Review of the Literature. World Neurosurg. 2019;127:72-78.

34. Brzezicki G, Rivet DJ, Reavey-Cantwell J. Pipeline Embolization Device for treatment of high cervical and skull base carotid artery dissections: clinical case series. J Neurointerv Surg. 2016;8(7):722-728.

35. Fischer S, Perez MA, Kurre W, Albes G, Bäzner H, Henkes H. Pipeline embolization device for the treatment of intra. and extracranial fusiform and dissecting aneurysms: initial experience and long-term follow-up. Neurosurgery. 2014;75(4):364-374.

# CAPÍTULO 19

## TROMBOSE DOS SEIOS VENOSOS

**Alexandre Bossoni**

### INTRODUÇÃO

Trombose venosa cerebral (TVC) é a situação em que ocorre a coagulação do sangue dentro do sistema venoso intracraniano. É uma doença relativamente rara quando comparada a incidência de acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) na população. Ela é responsável por, aproximadamente, 0,5% de todos os eventos cerebrovasculares e tem uma fisiopatologia diferente dos demais eventos.

A trombose, de modo simplificado, ocorre por um desbalanço entre os fatores pró e anticoagulantes do organismo. Este desbalanço pode ocorrer por diferentes motivos, porém pode ser didaticamente classificado em causas genéticas, adquiridas e externas/outros. As principais causas genéticas associadas com a trombose venosa cerebral são: mutações do fator V (de Leiden), mutações do fator II (G20210A), deficiência de antitrombina III, hiperhomocisteinemia de causa genética, síndrome da plaqueta hiperviscosa, hemoglobinúria paroxística noturna, mutação do gene JAK2, trombocitose essencial e outras causas mais raras. Como causas adquiridas são entendidas as situações fisiológicas trombogênicas e agravos à saúde não-congênitos. Dentre elas, são relevantes a gestação e o puerpério, uso de hormônios exógenos (especialmente o uso de estrogênio – como anticoncepcional), as doenças do tecido conjuntivo (lúpus eritematoso sistêmico, doença indiferenciada do tecido conjuntivo, doença de Behçet, síndrome do anticorpo anti-fosfolípides e etc.), hiperhomocisteinemia adquirida (decorrentes de deficiência de vitaminas do complexo B), estados pro-trombóticos paraneoplásicos (mais relevantes quando TVC ocorre acima dos 65 anos ou sem causa aparente – tumores sólidos, leucemia). No grupo de outras causas estão: traumatismo craniano, infecções de cabeça e pescoço, punção lombar, hipotensão liquóricas, uso de substâncias e medicamentos (asparaginase, imunoglobulina, lítio, *ecstasy*, vitamina A, danazol e tamoxifeno, por exemplo), doenças hematológicas (policitemia vera e plaquetose, por exemplo), procedimentos endovasculares e desidratação. Anemia e obesidade estão sendo descritos como possíveis fatores de risco para TVC. Apesar de uma extensa investigação etiológica, em aproximadamente 12,5% dos casos não se encontra uma causa para a TVC.

### EPIDEMIOLOGIA

A TVC é uma doença especialmente de mulheres jovens, tendo a razão de 3 mulheres para casa homem afetado e uma média de idade ao redor de 41 anos. Este fato é explicado pela fisiopatologia da doença, em que o uso de anticoncepcionais, a gestão e o puerpério são os fatores de risco mais frequentes para sua ocorrência. A frequência deste agravo à saúde foi levantada em diversas populações, indicando ser uma doença rara, sendo sua incidência estimada em 0,22 a 1,57 casos por 100 mil habitantes por ano. Dados brasileiros não estão disponíveis. Está relatado na literatura um aumento recente na incidência de TVC, porém este aumento é creditado ao uso frequente de anticoncepcionais orais, aumento a oferta de exames de imagem em unidades de pronto-atendimento e também uma maior atenção das equipes de saúde em relação a este diagnóstico. A mortalidade geral da TVC está em torno de 1% a 10%, sendo, portanto, uma doença considerada relativamente

benigna. Entretanto, aproximadamente metade dos pacientes que tiveram TVC não retornou ao trabalho após um ano de seguimento e dois terços dos pacientes referem sintomas residuais.

Os fatores de riscos identificados para um desfecho desfavorável, definido por uma pontuação de igual ou maior que dois na escala modificada de Rankin são diagnósticos de câncer, coma na apresentação da TVC, trombose do sistema venoso profundo cerebral, rebaixamento do nível de consciência na apresentação aguda da TVC, presença de hemorragia intracraniana e sexo masculino. Estes mesmos fatores fazem parte de um escorre que tenta predizer a o risco de recorrência da trombose.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO CLÍNICO, RADIOLÓGICO E LABORATORIAL

A TVC tem uma ampla possibilidade de manifestações. Cefaleia, crises convulsivas, rebaixamento do nível de consciência, alterações do comportamento e sintomas deficitários podem ocorrer em qualquer combinação em diferentes pacientes. Isto faz da TVC um desafio diagnóstico, necessitando os médicos estarem atentos a este diagnóstico, especialmente os que atendem na unidade de emergência ou pronto-atendimento. Se o nível de suspeição da equipe de saúde for baixo, muito provavelmente os diagnósticos não serão feitos.

A cefaleia decorrente da TVC não tem um padrão característico. Ela pode ser descrita como qualquer tipo de cefaleia primária (enxaqueca, cefaleia tipo-tensão, neuralgia do trigêmeo, dentre outras) e até simular cefaleias características de outras patologias (como a cefaleia em trovoada da hemorragia subaracnoidea). Está presente em aproximadamente 90% dos casos de TVC e é a única manifestação em até 25% dos casos. Sendo assim, como considerar a hipótese de TVC em um paciente com cefaleia, visto que a realização indiscriminada de exames de imagem contrastados não é viável e tampouco indicado?

A cefaleia, especialmente nas unidades de emergência, deve ser criteriosamente avaliada. Uma cuidadosa história clínica buscando-se fatores de risco para TVC e uma análise detalhada de qualquer cefaleia pré-existente, são de grande importância. Mudanças no padrão desta cefaleia devem ser valorizadas e contextualizadas. A ocorrência de uma cefaleia nova, em pacientes que costumeiramente não apresentam esta queixa, deve ser também melhor investigada. Em linhas gerais, a TVC está associada com uma cefaleia nova ou com a piora de uma cefaleia prévia. Frequentemente é descrita como contínua e progressivamente mais intensa ao longo dos dias e com baixa resposta ao uso de sintomáticos.

Além da cefaleia, outros sinais e sintomas neurológicos podem estar presentes: crises (39%), hemiparesia (20%), perda visual (19%), diplopia (11,8%), afasia (11%), alteração de comportamento (7%), *tinnitus* (7%), tontura (6%), coma (4%) e alteração do nível de consciência (14%). Geralmente os pacientes com TVC demoram a receber este diagnóstico, e habitualmente o recebem após aproximadamente duas visitas ao médico. É bastante frequente que o primeiro diagnóstico recebido seja de uma cefaleia primária (Dados deste autor ainda não publicados).

O exame físico neurológico deve ser criterioso buscando-se sinais diretos de hipertensão intracraniana (como o edema de papila, identificado à fundoscopia) e também elementos que indiquem diagnósticos alternativos (por exemplo, frêmito/sopros cranianos nos casos de fístula, otoscopia para otites – que é um fator de risco para TVC, palpação de músculos e nervos para síndrome miofasciais, dentre outros).

Dada à dificuldade diagnóstica, a ideia de ter-se um escore clínico para selecionar os pacientes com maior risco de apresentar este diagnóstico torna-se bastante interessante.

O diagnóstico da TVC é realizado por exame de imagem. A combinação de angioTM venosa de crânio (angioTC) e angiorressonância venosa de crânio (angioRM) nos dão quase 100% de sensibilidade e especificidade, contudo, quando estes exames são inconclusivos e a persiste a suspeita clínica, o exame padrão-ouro, arteriografia digital, deve ser usado[1,2].

Existem, entretanto, sinais nos exames não contrastados que são úteis no diagnóstico de TVC. Na TC de crânio sem contraste é possível identificar hiperdensidades espontâneas nos seios venosos e veias corticais. A presença destes sinais é pouco frequente, porém, quando identificados, têm alta especificidade para trombose venosa cerebral. Quando existe uma hiperdensidade no seio sagital, próximo da região da tórcula, em corte axial, o sinal é o do delta cheio, por causa da sua forma triangular (semelhante à letra grega Δ, delta), opondo-se ao delta vazio, nome dado à falha de enchimento na angioTC venosa na mesma região, em que o contraste desenha as bordas do seio sagital. As hiperdensidades espontâneas das veias corticais são denominadas, por sua vez, de sinal da corta, pela sua semelhança óbvia ao objeto de mesmo nome.

A TC de crânio pode mostrar infartos em 30 a 40% dos pacientes, porém tem baixa sensibilidade para detecção direta da trombose. A morfologia do infarto venoso é diferente da morfologia do infarto arterial. O primeiro não respeita um território arterial reconhecível e tende a apresentar um aspecto bocelado e digitiforme. Sinais direto de trombose são vistos em 24 a 30% das TC sem contraste.

Quando se toma a imagens de RM de crânio, sem a realização de angioRM venosa, encontra-se uma sensibilidade de 79,2% e uma especificidade de 89,9%[3], com bom desempenho inter-examinador. É possível melhorar esta performance adicionando sequências especiais a RM de crânio, como por exemplo a Ed-T1 *black blood* [4].

O D-dímero[5] foi estudado ao longo dos anos como uma forma de auxiliar nos diagnósticos de eventos trombóticos e os estudos foram controversos sobre o papel do D-dímero no diagnóstico da TVC. Heldenrr *et al.*,[5] em 2020, realizaram um estudo multicêntrico, prospectivo que incluiu sequencialmente pacientes possivelmente portadores de TVC. Foram realizadas coletas de dados clínicos, angioRM e a coleta de sangue para nível sérico de D-dímero. Ao todo, foram 94 pacientes com confirmação por angioRM de um universo de 359 pacientes avaliados.

Ao juntar os dados clínicos, na forma de um escore para o diagnóstico de TVC, encontrou-se uma sensibilidade de 83%, especificidade de 86,8% para ausência do diagnóstico de TVC naqueles com níveis de D-dímero $< 500\ \mu g/L$ e baixo risco do escore clínico para o diagnóstico de TVC, que foi definido por zero a 2 pontos considerando os seguintes itens: crises na apresentação (4 pontos), trombofilia conhecida (4 pontos), uso de contraceptivo oral (2 pontos), duração de sintomas de mais de 6 dias (2 pontos), a pior dor de cabeça da vida (1 pontos) e um sintoma neurológico deficitário na apresentação (1 ponto). Ou seja, nos pacientes com baixo risco clínico para a presença de TVC, os baixos níveis de D-dímero foram úteis para descartar o diagnóstico de TVC.

## MANEJO DA FASE AGUDA

### Anticoagulação

A *American Heart Association* e a *European Federation of Neurologial Societies* em seus *guidelines* indicam a anticoagulação como tratamento de escolha para TVC (Classe IIa e Nível B, respectivamente) sendo baseado na utilização de heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular[6,7], contudo, esta conduta não está baseada em grandes estudos randomizados, a função atribuída à anticoagulação é a de prevenir o crescimento do trombo, facilitar a recanalização do seio e veia acometidos e prevenir outros eventos trombóticos[8]. Quando houver instabilidade do paciente, cuja definição passa por julgamento

clínico criterioso individualizado, o paciente deve ser mantido em anticoagulação com inibidores da vitamina K com alvo de NRI (*Internation Normalized Ratio)* entre 2,0 e 3,0.

O uso da anticoagulação na fase aguda foi relacionado com menor risco relativo de morte (0,33; IC95%; 0,08-1,21) e dependência funcional (0,46; IC95%, 0,16-1,31). A anticoagulação deve ser mantida mesmo na presença de hemorragia intracraniana, pois o sangramento pode ser uma complicação causada pela trombose. A conduta de anticoagulação deve ser revista quando há deterioração clínica do paciente a despeito da anticoagulação, com perspectiva de tratamento mais invasivos[9,10]. Os dados do *International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis* indicam que a heparina de baixo peso molecular pode ser mais segura que a heparina não fracionada, garantindo uma maior probabilidade de independência funcional seis meses após o evento (OR 2,4; IC95%; 1,0-5,7) sem diferenças significativas na ocorrência de sangramento intracraniano[11]. Quando a trombose é causada por infecções do sistema nervoso central, por infecções sistêmicas ou por foco infeccioso de cabeça e pescoço, é fundamental que haja tratamento antimicrobiano específico para etiologia infecciosa presumida associada com anticoagulação. A abordagem cirúrgica do foco infeccioso deve ser individualmente avaliada.

O tempo total ideal de anticoagulação ainda não está bem estabelecido. A literatura descreve períodos de 3 a 12 meses, sem haver consenso sobre quais dos intervalos oferece melhor desfecho com menores riscos de complicações. No momento, *Extending Oral Anticoagulant Treatment After Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (EXCOA-CVT*) é um estudo prospectivo multicêntrico com randomização em *cluster* com o objetivo de comparar anticoagulação curta (3 a 6 meses) com anticoagulação longa (12 meses) na prevenção de tromboses após um evento de TCV que está em andamento, não havendo dados conclusivos ainda.

## Terapias endovasculares e craniectomia descompressiva

As terapias endovasculares e as craniectomias descompressivas não fazem parte da rotina do tratamento da TVC. São condutas de exceção, criteriosa e individualmente selecionadas, baseadas em evidências científicas não randomizadas de pequenas séries de casos. Ambas as técnicas podem ser consideradas em pacientes com deterioração neurológica progressiva a despeito do melhor tratamento médico disponível, porém não há parâmetros mais objetivos e consensuais para a seleção correta dos pacientes.

Dentre as terapias endovasculares, há a possibilidade de trombólise venosa ou trombectomia mecânica. Ambas estão associadas, em pequenas séries de casos e metanálises, a maior taxa de recanalização quando comparados com anticoagulação isolada. Contudo, o médico deve estar atento ao fato de que os procedimentos referidos têm risco inerentes, como a hemorragia intracraniana. Estudos multicêntricos randomizados são necessários para elucidar a eficácia destas modalidades de tratamento[12].

As craniectomias descompressivas são destinadas aos pacientes que, raramente, apresentam infarto cerebral maligno, lesões hemorrágicas com grande efeito de massa ou evidência de herniação iminente. É considerado um tratamento para salvar a vida dos pacientes, porém o desfecho funcional e o real benefício desta conduta ainda merecem maiores estudos. Sabe-se que a mortalidade destes subgrupos de pacientes é, como esperado, maior do que a mortalidade média geral da TVC. A técnica cirúrgica de escolha deve ser uma hemicraniectomia ampla, semelhante àquela realizada nos casos de infarto maligno da artéria cerebral média[13].

## Crises Epilépticas

Estão presentes em aproximadamente um terço dos pacientes com trombose venosa cerebral. O uso profilático rotineiro de medicamentos antiepilépticos

não está indicado. Seu uso justifica-se nos pacientes com uma ou mais crises de diagnóstico confirmado de trombose venosa cerebral. Não há estudos que indiquem qual o anticonvulsivante de escolha, portanto o uso de uma medicação específica fica a critério do médico que está conduzindo o caso. As crises são mais frequentes na presença de infartos venosos, sangramentos intracranianos e hipertensão intracraniana[14-16].

### Hidrocefalia, hipertensão intracraniana e perda visual

A hidrocefalia comunicante é uma possível complicação aguda, e também tardia, da trombose venosa cerebral. Ocorre por obstrução das granulações de Pacchioni, estruturas de drenagem no líquor do espaço subaracnoideo para dentro dos seios venosos cerebrais. Uma vez obstruída da drenagem e mantida a produção, ocorre acúmulo de líquor e, consequentemente, aumento da pressão intracraniana, quando os mecanismos compensatórios para controle da pressão intracraniana se esgotam. A hidrocefalia foi observada em aproximadamente 15% dos casos e esteve associada com risco de óbito três vezes maior, em relação à população sem hipertensão intracraniana. O tratamento apropriado para hidrocefalia é baseado na recanalização dos seios obstruídos, feita inicialmente com a anticoagulação. A hipertensão intracraniana pode ser manejada com uso de diuréticos (por exemplo, acetazolamida), e punções lombares seriadas. Uso de rotineiro de corticoides não é efetivo. Pode ser necessária avaliação neurocirúrgica para drenagem do líquido cefalorraquiano por meio de ventriculostomia ou derivação. Contudo, todas as condutas citadas devem reduzir ao máximo o tempo sem anticoagulação, por esse ser o tratamento mais efetivo e de primeira escolha[13,17-19].

A perda visual na trombose venosa cerebral, quando não relacionada com lesão direta do córtex visual, é decorrente a hipertensão intracraniana prolongada e/ou muito intensa causando compressão do nervo óptico, causando isquemia do nervo. Por este motivo a monitorização da acuidade visual, do campo visual e do edema de papila são fundamentais para prevenção de cegueira ou visão subnormal definitivas. Pacientes com alto risco de perda visual grave definitiva refratários aos tratamentos já instituídos (anticoagulação e controle de pressão intracraniana) podem ser candidatos à fenestração do nervo óptico[6,18].

## MANEJO NA FASE CRÔNICA

### Investigação etiológica

Após o evento agudo de trombose venosa cerebral, os pacientes devem ser mantidos em anticoagulação por 3 a 12 meses. Durante este período é fundamental averiguar o(s) desencadeante(s) e o(s) fator(es) de risco implicados em cada caso. O objetivo desta investigação é determinar se o paciente ficará sem anticoagulação após o período indicado, se haverá necessidade de anticoagulação por tempo indeterminado, ou ainda, de modo menos claro, se haverá necessidade de uso de antiagregação plaquetária. Sugere-se que a investigação seja feita de modo criterioso e sistemático, pois aproximadamente 40% dos pacientes podem ter mais de um fator de risco ou apresentar mais de uma etiologia possível para TVC[20,21].

A investigação é baseada nos fatores de risco de desencadeantes já exposto no início deste texto. Excluindo-se os diagnósticos baseados na história clínica (uso de anticoncepcionais, gestão, puerpério, punção lombar, procedimento neurocirúrgicos e de cabeça e pescoço, traumatismo, procedimento vasculares e neoplasia conhecida) os exames são direcionados para trombofilia geneticamente determinada ou adquirida (como a decorrente de lúpus, doença de Behçet e demais diagnóstico). Vale citar, novamente, que a literatura indica que aproximadamente 12,5% dos casos permanecem sem um diagnóstico etiológico.

Uma possível proposta de investigação

etiológica nos pacientes com trombose venosa cerebral pode ser o seguinte:

Coleta da na fase aguda de: coagulograma completo, fator anti-núcleo, anti-Ro, anti-La, pesquisa da mutação do fator V, pesquisa da mutação do gene da protrombina (Fator II) e rastreio de neoplasia em pacientes com 50 anos ou mais.

Coleta após 3 meses da trombose: anticardiolipina IgG e IgM, pesquisa do anticoagulante lúpico, dosagem de anti-beta2 glicoproteína IgG e IgM, homocisteína e dosagem da antitrombina III.

Ao término da anticoagulação: proteína C, proteína S, nova dosagem de antitrombina III (se a primeira estiver baixa)[22-24]. Os tempos indicados são justificados por alterações do nível sérico causada pela trombose aguda ou pelo tratamento instituído. Atentar para a coleta de proteína C e S, que deve ser somente após 2 a 4 semanas sem uso de inibidor da vitamina K. Neste intervalo sugere-se manter o paciente em uso de anticoagulante com heparina de baixo peso molecular até o resultado do exame. Caso algum dos exames documente a deficiência, é fundamental sua repetição para confirmação do diagnóstico.

São considerados fatores de risco fortes para TVC: homozigose para F V Leiden, homozigose para mutação do gene da protrombina, deficiência de proteína S, deficiência de proteína C, deficiência de antitrombina III e combinações destas (mesmo que em heterozigose).

São consideradas como trombofilia de baixo risco para TVC: heterozigose do fator V de Leiden, Heterozigose para mutação do gene da protrombina e aumento do fator VIII. Os fatores de risco fortes para TVC indicam anticoagulação por tempo indeterminado. Já os fatores de risco baixo para TVC não necessitam de anticoagulação por tempo indeterminado. O papel do uso de antiagregantes neste subgrupo de pacientes, os de baixo risco, não está totalmente estabelecido.

Em eventos trombóticos nas doenças inflamatórias e autoimunes e nas neoplasias deve ser indicada a anticoagulação, salvo motivo contrário. A duração da anticoagulação deve ser definida em conjunto com outros especialistas, conforme houver sinais de remissão ou cura da doença de base.

## GESTAÇÃO FUTURA

O planejamento familiar é um tópico importante em famílias em que houve um caso de TVC. Considerando que o uso de anticoncepcionais combinados, a gestação e o puerpério são os principais fatores de risco para a ocorrência de TVC, questionamentos sobre a possibilidade e segurança de uma gestação futura, do uso da fertilização *in vitro* e de qual o melhor método anticoncepcional aparecem espontaneamente durante o seguimento médico e também devem ser abordados ativamente pelo neurologista.

Em relação à segurança de sua gestão após a TVC, existe uma revisão sistemática[25] que reuniu 13 estudos. No universo de 217 gestantes ocorreu um caso de recorrência da TVC; em 186 gestações ocorreram 5 casos de evento trombótico não-TVC. Em relação ao desfecho da gestação houve 99 abortos espontâneos em um universo de 186 gestações. A conclusão desta metanálise é que o risco absoluto de recorrência de TVC durante a gestação é baixo, entretanto, o risco relativo de evento trombótico não-TVC e de recorrência da TVC é 16 vezes e 80 vezes maior, respectivamente, quando comparado com o risco da população geral. Desde modo, a gestação não deve ser contraindicada nos casos de mulheres que tiveram TVC. O desfecho da gestação não foi alterado pela presença da TVC. Há poucos dados sobre o risco de TVC e ou evento trombótico sistêmico em relação à profilaxia.

Outro estudo, do mesmo grupo do anterior[26], descreveu uma amostra de 119 mulheres em idade reprodutiva com passado de TVC. Houve 82 gestações em 47 destas mulheres. Em 83% das gestações foi prescrita alguma forma de profilaxia durante a gestação ou puerpério. Eventos trombóticos ocorreram em 3 gestações, incluindo

uma recorrência de TVC. Houve 20 abortos espontâneos. Os autores concluíram que os eventos trombóticos foram pouco frequentes.

Martinelli *et al.*[27], em 2016, descreveram uma coorte composta de 52 mulheres com passado de TVC e 204 mulheres saudáveis, em que todas as mulheres com passado de TVC estavam em uso de heparina de baixo peso molecular. O risco relativo de complicações gestacionais foi 6 vezes maior no grupo TVC, com risco absoluto de 24%. O risco de complicações obstétricas não esteve associado com complicações obstétricas prévias. Não houve sangramentos nem recorrência de trombose. Os autores concluem que mulheres com TVC prévia em uso profilático de heparina de baixo peso molecular têm baixo risco de recorrência da trombose ou de sangramentos. Parece que neste grupo foi encontrado aumento do risco de complicações obstétricas.

Na prática, mulheres com passado de TVC e outro fator que determine anticoagulação por tempo indeterminado, deve permanecer em anticoagulação durante toda gestação. Mulheres com passado de TVC, cujo único fator desencadeante tenha sido o uso de anticoncepcional, gestação, puerpério ou TVC de causa indeterminada recebem profilaxia com heparina de baixo peso molecular até o final do puerpério[28,29].

## Planejamento familiar

Aprovados pelo FDA para uso em território americano, os anticoncepcionais moldaram parte do comportamento e a sociedade. Os anticoncepcionais orais tiveram papel considerável na emancipação feminina, e na revolução sexual. Eram também atacados pelo risco de cânceres hormônio-dependentes e pelo risco maior de eventos trombóticos. A evolução dos medicamentos trouxe contraceptivos com doses melhores e com novos compostos com o objetivo de melhor tolerância ao medicamento e melhor perfil de segurança.

Como o uso de anticoncepcional é um dos principais fatores de risco para TVC é natural que se avalie a segurança do uso destas medicações após um episódio de TVC. Amoozegar *et al.*[30], em 2015, documentaram por meio de uma metanálise que mulheres expostas aos anticoncepcionais combinados tiveram um risco de TVC sete vezes maior quando comparado com mulheres não expostas. O risco permaneceu elevado, mesmo nas mulheres em uso de anticoncepcionais de terceira geração (definidos como sendo aqueles contraceptivos combinados que contêm desogestrel ou gestodene, desenvolvidos para redução do risco cardiovascular). Os estudos disponíveis nesta metanálise foram bastante heterogêneos e não permitiram, portanto, conclusões mais claras.

Os efeitos nas células sanguíneas dos anticoncepcionais já foram estudados no nível molecular. Documentou-se que progestágenos alteram as propriedades viscoelásticas dos coágulos. Incrementaram a velocidade de formação do coágulo, facilitaram a agregação das hemácias e a formação espontânea de fibrina. Em conjunto, estes fatores podem explicar o risco aumentado de trombose, porém, não são todos os sujeitos expostos que terão eventos tromboembólicos, sugerindo que outros fatores também são determinantes[31].

Diante de lacunas do conhecimento básico da coagulação e nas evidências divergentes, assume-se que as mulheres com passado de TVC não devem usar nenhum anticoncepcional hormonal combinado, o uso de anticoncepcionais apenas de progestágenos ainda é controverso (porém aceitável) e mulheres que desejam fertilização *in vitro* devem receber profilaxia para trombose desde o início do tratamento hormonal. Contraceptivos combinados injetáveis também não devem ser usados nesta situação. DIU de cobre, prata ou com hormônio oferecem baixo disco de tromboses.

## Complicações tardias – fístula dural, hipertensão intracraniana e perda visual

Especialmente no período que se segue à fase aguda, o neurologista deve estar atento e ativamente investigar a ocorrência de fístula dural, de

hipertensão intracraniana e perda visual progressiva. Portanto, o exame de campimetria por confrontação, de acuidade visual e de fundoscopia devem fazer parte do exame neurológico de rotina nas consultas de seguimento. Paralelamente, o questionamento ativo de sintomas clínicos é fundamental, especialmente sobre o sintoma cefaleia. Tanto a fístula dural quando a hipertensão intracraniana são situações cujo principal e frequentemente único sintoma clínico (especialmente em seu início) é a cefaleia. Por conseguinte, o registro detalhado dos padrões de cefaleia (antes da trombose venosa, no diagnóstico da trombose venosa e posterior à TVC), incluindo tipo da dor, frequência, duração, respostas aos analgésicos e profiláticos, é de fundamental importância para selecionar os pacientes que merecerão investigação por meio de exames de imagem. O neurologista necessita estar atento a toda e qualquer mudança no padrão de cefaleia.

A despeito de todo cuidado e atenção, a interpretação do sintoma cefaleia é desafiador, pois, sabe-se que esta é um dos principais sintomas residuais, ao lado de problemas cognitivos, da TVC. Existe ainda uma lacuna no conhecimento sobre a cefaleia que corre após uma TVC, não existindo dados sistematizados até o momento sobre o principal padrão, se esta cefaleia estaria relacionada com cefaleias primárias prévias ou se estaria relacionada com alguma variável específica da TVC ou de seu tratamento. Neste contexto, o julgamento clínico e o cuidadoso exame físico são fundamentais para proporcionar o melhor atendimento médico aos pacientes.

## TÓPICOS EMERGENTES

### Uso dos novos anticoagulantes orais no tratamento da TVC

Os novos anticoagulantes orais (NOAC, na sigla em inglês) são formados pelos inibidores do fator Xa (ribaroxana, apixabana e edoxabana) e pelos inibidores diretos da trombina (dabigatrana). Foram uma grande revolução nos tratamentos em que é necessária a anticoagulação, trazendo uma facilidade posológica ao paciente, além de não sofrerem grandes influências da alimentação (aporte diário de vitamina K), não sendo necessário coletas frequente de exames de sangue. Contra seu uso temos que não existem reversores para todos (idarucizumab e andexanet, por exemplo), quando existe, a disponibilidade é baixa e também têm custo mais elevado. Trouxeram comodidade para médicos e pacientes, entretanto faltam estudos para que eles substituam completamente o tradicional uso dos inibidores da vitamina K, que já demonstraram seu perfil de segurança e sua eficácia em diversas patologias, que têm reversores possível de menor custo e maior disponibilidade[32].

Nas situações de AVE isquêmico por fibrilação atrial, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar e prevenção de TVP após grandes cirurgias o uso dos NOACs já está mais bem estabelecido, fazendo parte da rotina de cardiologistas, neurologistas, neurocirurgiões e ortopedistas, por exemplo. Entretanto, existe uma ampla gama de situações em que as evidências científicas não abordam diretamente o tema.

Em relação à TVC, grupo de estudo RE-SPECT CVT[33] publicou um importante estudo randomizado cujo objetivo foi comparar entre o uso de dabigatrana comparada com o uso dose ajustada de varfarina. Este foi um estudo formado por grupos em paralelo, multicêntrico e aberto. Foram incluídos 120 pacientes, entre dezembro de 2016 a junho de 2018 em nove países, randomizados para tratamento com dabigratrana 150 mg duas vezes ao dia e varfarina em dose ajustada (60 em cada grupo).

O tempo médio de exposição a dabigrana foi de 22,3 (6,16) semanas no grupo dabigatrana e de 23,0 (5,20) no grupo varfarina. Não houve recorrência da TVC em ambos os grupos. O grupo dabigatrana ocorreu em sangramento intestinal maior (1,7%; IC95%; 0,0-8,9) e dois eventos (intracranianos) no grupo varfarina (3,3%; IC95%; 0,4-11,5). Recanalização foi documentada em 33

pacientes no grupo dabigatrana *versus* 35 no grupo varfarina. Os autores, portanto, concluíram que a recorrência de TVC em ambos os grupo foi baixo e o risco de sangramento foi semelhante nos grupos. Em conjunto, esses achados sugerem que tanto dabigatrana como varfarina podem ser tratamentos seguros e efetivos no tratamento da TVC.

No mesmo sentido, outros autores[34,35] demostram evidências de que existe segurança no uso de novos anticoagulantes orais. Entretanto, sempre com séries de casos (anteriores ao estudo acima citados) e com número pequeno de participantes. A molécula com maiores estudo é a dabigatrana. Deste modo restam algumas dúvidas: existem diferenças entre os NOACs? Qual o desfecho entre a varfarina *versus* cada um dos NOACs? Existem diferenças em desfechos como desempenho cognitivo, cefaleia, recanalização, recorrência tarde entre NOACs *versus* varfarina? A depender da etiologia da TVC, o desfecho entre NOACs *versus* varfarina é diferente?

## SINTOMAS RESIDUAIS DA TVC

A TVC é tida como uma doença de baixa mortalidade e bom prognóstico, definido por Escala modificada de Rankin (mRS) de zero a 1. O estudo ISCVT [20] em um estudo prospectivo que incluiu 624 pacientes e após uma mediana de 16 meses de seguimento, 356 (57,1%) não apresentavam sintomas, 137 (22%) possuíam sintomas residuais e 47 (7,5%) apresentaram discretas sequelas. Nesse estudo a mortalidade ficou em 8,3%. Os principais residuais descritos ou situações descritas após a TVC foram crises convulsivas (10,6%), cefaleia de forte intensidade (14,1%) e perda visual grave em 6%. Koopman[36] relatou em estudo grupo-controle maior frequência de sintomas residuais no grupo estudo. Cefaleia (43% vs 9%), cansaço (30% vs 7%), sintomas depressivos (30% vs 7%), problemas de concetração (75% vs 23%). No mesmo sentido Hiltunen[37], em 2016, encontrou que em seu grupo de 161 indivíduos com TVC que os sintomas residuais tardios foram dificuldades neuropsicológicas (41%), alteração de linguagem (21%) e cefaleia mais de uma vez na semana (20%), depressão diagnosticada (19%) e que apenas 57% dos pacientes retornaram ao trabalho. Ou seja, a despeito do bom resultado na mRS, o retorno ao trabalho não foi completo e os indivíduos sofrem com mudanças de humor, linguagem e cefaleia. Mais estudos, entretanto, são necessários para melhor caracterizar esta população, além dos desfechos analisados por meio do mRS e do NIHSS.

## REFERÊNCIAS


1. Dronkers CE, Klok FA, Huisman MV. Current and future perspectives in imaging of venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2016 Sep;14(9):1696-1710.

2. Sadigh G, Mullins ME, Saindane AM. Diagnostic Performance of MRI Sequences for Evaluation of Dural Venous Sinus Thrombosis. AJR Am J Roentgenol. 2016;206(6):1298-306.

3. Chiewvit P, Piyapittayanan S, Poungvarin N. Cerebral venous thrombosis: diagnosis dilemma. Neurol Int. 2011;3(3):e13.

4. Niu PP, Yu Y, Guo ZN, Jin H, Liu Y, Zhou HW, Yang Y. Diagnosis of non-acute cerebral venous thrombosis with 3D T1-weighted black blood sequence at 3T. J Neurol Sci. 2016;367:46-50.

5. Heldner MR, Zuurbier SM, Li B, *et al*. Prediction of cerebral venous thrombosis with a new clinical score and D-dimer levels. Neurology. 2020;95(7):e898-e909.

6. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, *et al*. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011;42(4):1158-1192.

7. Afshari D, Moradian N, Nasiri F, Razazian N, Bostani A, Sariaslani P. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in the treatment of cerebral venous sinus thrombosis. Neurosciences (Riyadh). 2015;20(4):357-361.

8. Bushnell C, Saposnik G. Evaluation and management of cerebral venous thrombosis. Continuum (Minneap Minn). 2014;20(2):335-351.

9. Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, Haberl RL, Pfister HW, Schmiedek P. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. Lancet. 1991;338(8767):597-600.

10. de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. Stroke. 1999;30(3):484-488.

11. Coutinho J, de Bruijn SF, Deveber G, Stam J. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Aug 10;2011(8):CD002005.

12. Siddiqui FM, Dandapat S, Banerjee C, Zuurbier SM, Johnson M, Stam J, Coutinho JM. Mechanical thrombectomy in cerebral venous thrombosis: systematic review of 185 cases. Stroke. 2015;46(5):1263-1268.

13. Avanali R, Gopalakrishnan MS. Devi I, Bhat DI, Shukla DP, Shanbhag NC. Role of Decompressive Craniectomy in the Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis. Front Neurol. 2019;10:511.

14. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, Lazo-Langner A, McBane RD, Paciaroni M. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(1):129-43.

15. Fam D, Saposnik G; Stroke Outcomes Research Canada Working Group. Critical care management of cerebral venous thrombosis. Curr Opin Crit Care. 2016;22(2):113-119.

16. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, *et al*. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. Eur J Neurol. 2017;24(10):1203-1213.

17. Coutinho JM, Majoie CB, Coert BA, Stam J. Decompressive hemicraniectomy in cerebral sinus thrombosis: consecutive case series and review of the literature. Stroke. 2009;40(6):2233-2235.

18. Einhäupl K, Stam J, Bousser MG, *et al*. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. Eur J Neurol. 2010;17(10):1229-1235.

19. Liu Y, Li K, Huang Y, Sun J, Gao X. Treatment of the superior sagittal sinus and transverse sinus thrombosis associated with intracranial hemorrhage with the mechanical thrombectomy and thrombolytics: Case report. Medicine (Baltimore). 2017;96(49):e9038.

20. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke. 2004;35(3):664-670.

21. Dutra AP. Trombose venosa cerebral - evolução clínica e fatores prognóstico em 111 pacientes [tese de doutorado]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2008.

22. Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, *et al*. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. Blood. 2009;113(21):5314-5322.

23. Cohen W, Castelli C, Alessi MC, *et al*. ABO blood group and von Willebrand factor levels partially explained the incomplete penetrance of congenital thrombophilia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(8):2021-8.

24. Wawrusiewicz-Kurylonek N, Krętowski AJ, Posmyk R. Frequency of thrombophilia associated genes variants: population-based study. BMC Med Genet. 2020;21(1):198.

25. Aguiar de Sousa D, Canhão P, Ferro JM. Safety of Pregnancy After Cerebral Venous Thrombosis: A Systematic Review. Stroke. 2016;47(3):713-718.

26. Aguiar de Sousa D, Canhão P, Crassard I, *et al*. Safety of Pregnancy After Cerebral Venous Thrombosis: Results of the ISCVT (International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis)-2 PREGNANCY Study. Stroke. 2017;48(11):3130-3133.

27. Martinelli I, Passamonti SM, Maino A, *et al*. Pregnancy outcome after a first episode of cerebral vein thrombosis. J Thromb Haemost. 2016;14(12):2386-2393.

28. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2):e691S-e736S.

29. Durmuș B, Yperzeele L, Zuurbier SM. Cerebral venous thrombosis in women of childbearing age: diagnosis, treatment, and prophylaxis during a future pregnancy. Ther Adv Neurol Disord. 2020;13:1756286420945169.

30. Amoozegar F, Ronksley PE, Sauve R, Menon BK. Hormonal contraceptives and cerebral venous thrombosis risk: a systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 2015;6:7.

31. Swanepoel AC, Emmerson O, Pretorius E. Effect of Progesterone and Synthetic Progestins on Whole Blood Clot Formation and Erythrocyte Structure. Microsc Microanal. 2017;23(3):607-617.

32. Campello E, Spiezia L, Simion C, *et al*. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Inherited Thrombophilia and Venous Thromboembolism: A Prospective Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2020;9(23): e018917.

33. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, *et al*. Safety and Efficacy of Dabigatran Etexilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2019;76(12):1457-1465.

34. Bose G, Graveline J, Yogendrakumar V, Fergusson D, Dowlatshahi D. Direct oral anticoagulants in treatment of cerebral venous thrombosis: a systematic review protocol. Syst Rev. 2019;8(1):99.

35. Fayyaz M, Abbas F, Kashif T. The Role of Warfarin and Rivaroxaban in the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis. Cureus. 2019;11(5):e4589.

36. Koopman K, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, van der Meer J, De Keyser J, Luijckx GJ. Long-term sequelae after cerebral venous thrombosis in functionally independent patients. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2009;18(3):198-202.

37. Hiltunen S, Putaala J, Haapaniemi E, Tatlisumak T. Long-term outcome after cerebral venous thrombosis: analysis of functional and vocational outcome, residual symptoms, and adverse events in 161 patients. J Neurol. 2016;263(3):477-484.

# CAPÍTULO 20

## ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO HEMORRÁGICO HIPERTENSIVO

**Renata Faria Simm**

**Alexandre Pingarilho**

**Giovanna Zambo Galafassi**

**Fernanda Lopes Rocha Cobucci**

**Paulo Henrique Pires de Aguiar**

### INTRODUÇÃO

Os acidentes vasculares encefálicos (AVE) compõem grande causa de morbiletalidade na população brasileira sendo a segunda causa principal de morte sendo que o acidente vascular encefálico hemorrágico (AVEh) perfaz 15 a 17% de todos os AVEs. A amiloidose, hipertensão arterial e metástases cerebrais são causas frequentes de hematomas intraparenquimatosos em idosos, e em jovens as malformações arteriovenosas (MAV), cavernomas, uso de drogas ilícitas e drogas simpatomiméticas tem sido a etiologia principal[1-16].

A hipertensão arterial no Brasil é muito prevalente e o controle tem sido obtido através de distribuição de drogas pelo Sistema Único de Saúde. Todavia, muitos pacientes não conseguem atingir uma rotina de medicação anti-hipertensiva e os escapes de pressão em uma artéria já comprometida por diabetes, tabagismo e hipercolesterolemia podem provocar uma ruptura da parede de vasos intraparenquimatosos, inelásticos e sem flexibilidade, com extravasamento para o parênquima cerebral. Em ocasiões específicas, há formação de aneurismas de Charcot-Budarch (microaneurismas em circulação de artérias lenticuloestriadas e, quando a pressão atinge patamares muito elevados, há ruptura desses microaneurismas com sangramento em gânglios da base e, às vezes, com inundação ventricular[1,2].

### FISIOPATOLOGIA

Com o envelhecimento, há um aumento esclerótico das camadas da parede arterial que retira a flexibilidade e elasticidade da artéria que não consegue se expandir ante um aumento de pressão hidrostática intraluminal, fazendo com que haja ruptura em vasos terminais ou em microaneurismas em gânglios da base.

Em pesquisas com ratos[4,16] verificamos que, com tempo definido de insuflação de um balão com o mesmo volume, em dois grupos de ratos (um com volume maior que o outro) há morte celular maior no de maior volume. Se usarmos balões com volume de fluido iguais, o que permanecer mais tempo com balão insuflado terá maior morte de neurônios. Quando comparamos volumes iguais com balão e sangue injetados por estereotaxia em ratos, há morte e lesão tecidual maior no que foi administrado sangue, mostrando a irritabilidade do sangue no tecido cerebral[4]. Isso demonstra que a morte celular dependerá do volume do hematoma, do tempo que este hematoma ficará comprimindo tecido cerebral e, substancialmente, o hematoma será mais deletério que a isquemia pelos efeitos dos derivados tóxicos do grupo heme, bilirrubina, hemossiderina, entre outros.

### DIAGNÓSTICO

O quadro clínico de cefaleia é característico, seguido de déficit motor e/ou sensitivo súbitos, o que diferencia da hemorragia meníngea que normalmente

cursa com sinais meningoradiculares. Muitos pacientes, pelo volume de hematoma, evoluem para o coma profundo. A tomografia computadorizada (TC) é imperativa nesse momento para diferenciar se é um evento isquêmico ou hemorrágico[3,9,10] (Figura 1).

A depender da extensão da hemorragia, deve-se proceder uma angioTC na urgência, ou angiografia digital, para descartar MAV ou aneurismas cerebrais em jovens[5].

A inundação hemorrágica ventricular com lesão do mesencéfalo e tálamo são fatores de mau prognóstico[16].

Durante a drenagem, a biópsia da parede da cavidade que contém o hematoma deve ser realizada, para diagnosticar amiloidose cerebral, cavernomas e mestástases cerebrais, os quais são diagnósticos diferenciais muito importantes.

O *Doppler* transcraniano ajudará a diagnosticar hipertensão intracraniana pelo hematoma, por meio de aumento do índice de pulsatilidade, e servirá como mais um fator para drenagem cirúrgica.

Figura1: TC de crânio com hematoma hipertensivo, em paciente idoso, na região de gânglios da base com área de edema perilesional.

Fonte: Os autores, 2021.

## INDICAÇÕES

Hematomas com mais de 3 cm em cerebelo devem ser sempre drenados. Aqueles localizados em região do *central core* com volumes maiores de 52 $cm^3$ e desvio de linha média importante são, de início, cirúrgicos. Sinais inequívocos clínicos de herniação devem ser considerados na indicação precoce[11].

## TRATAMENTO

O tratamento inicial deve basear-se no suporte básico de vida, entubação orotraqueal (se Glasgow < que 8), acesso venoso central, pressão arterial invasiva, sonda vesical, pneumático para membro inferiores, decúbito tóraco-cefálico elevado, sedação (propofol, midazolam e fentanil), curarização com brometo de pancurônio e, muitas vezes, temos que baixar a pressão lentamente com nitroprussiato de sódio, mas que não haja prejuízo da pressão de perfusão cerebral, a qual deve estar em torno de 60 mmHg a 80 mmHg.

Nas primeiras 48h, o tratamento cirúrgico ou conservador não mostram diferença estatística significativa[8,13], porém hematomas com grande volume, desvio de linha média e sinais de herniação devem, sem dúvida, ser encaminhados para evacuação cirúrgica, por craniotomia, estereotaxia ou mesmo endoscopia.

Devemos sempre lembrar que no tratamento de hipertensão intracraniana (fórmula abaixo), PPC seria pressão de perfusão cerebral, PAM pressão arterial média e PIC pressão intracraniana[13].

| PPC=PAM-PIC |
|---|

Tentar baixar a PAM com hipotensores de ação rápida poderá levar a infartos cerebrais extensos peri-hemorrágicos, estando proscritos os bloqueadores de cálcio nesta lista.

O ambiente de tratamento deve ser sempre em unidade de terapia intensiva, com todos os

parâmetros de monitoração multimodal.

Proteção gástrica e anticonvulsivantes, normalmente fenitoína, com ataque (e depois manutenção) devem ser adicionadas à prescrição.

A cirurgia deve contemplar a região anatômica do hematoma intraparenquimatoso. Leve corticectomia deve ser realizada. Sob magnificação microscópica, o hematoma deve ser removido lentamente com instilacão contínua de soro fisiológico para desfazer os coágulos. Hemostasia meticulosa, com coagulação bipolar e hemostáticos (Surgicel, Johnson & Johnson, EUA) deve ser realizada e, sempre que possível, monitoração neurofisiológica intraoperatória deve ser utilizada para minimizar os efeitos deletérios da manipulação de áreas motoras ou funcionais. Pode ser removido o coágulo com endoscopia e trombolíticos[6,7,14].

No passado, era instilada estreptoquinase e uroquinase para dissolver coágulos sólidos. Hoje se sabe que os riscos são maiores que os benefícios, porém alteplase e trombolíticos modernos podem ser usados desfazendo os coágulos e facilitando remoção com aspiradores cirúrgicos[13]. A instilação contínua com soro morno parece ser benéfica e ajuda na remoção dos coágulos. O uso de endoscopia para remoção de coágulos pode ser terapêutico, mas está associado à remoção parcial do coágulo e manutenção de resíduos, o que poderia prejudicar o tecido circunvizinho ao hematoma[4,16].

A derivação ventricular externa pode ser usada quando a hidrocefalia aguda acontece, em vigência de obstrução dos forames de Monro, devido aos coágulos endurecidos ou pela falta de absorção de líquor quando as granulações aracnoideas e inflamação [12] estão obstruídas por resíduos sanguíneos. O cateter de monitorização da PIC deve ser inserido nos ventrículos e raramente nos parênquimas.

A sedação com monitoração da pressão intracraniana deve ser realizada no pós-operatório e muitas vezes mantida por uma a duas semanas em vigência de sedação profunda controlada por BiS (*bispectral index monitoring*) com valores abaixo de 40, para taxa de supressão. Em muitos casos, a hipotermia leve de 35 a 36 graus Celsius pode ser usada com colchão térmico, por semanas, descontinuando se houver coagulopatia ou arritmia cardíaca[16].

## REFERÊNCIAS


1 Ziai WC, Thompson CB, Mayo S, *et al*. Intracranial Hypertension and Cerebral Perfusion Pressure Insults in Adult Hypertensive Intraventricular Hemorrhage: Occurrence and Associations With Outcome. Crit Care Med. 2019;47(8):1125-1134.

2 Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. Lancet. 2009;373(9675):1632-1644.

3 Mendelow AD, Unterberg A. Surgical treatment of intracerebral haemorrhage. Curr Opin Crit Care. 2007;13(2):169-174.

4 Mendelow AD. Comment on 'Time window for clinical effectiveness of mass evacuation in a rat balloon model mimicking an intraparenchymatous hematoma'. J Neurol Sci. 2000;174(1):1-2.

5 Mendelow AD, Gregson BA, Mitchell PM, *et al*. Surgical trial inlobar intracerebral haemorrhage (STICH II) protocol. Trials. 2011;12:124.

6 Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Mitchell PM. Surgery for cerebral haemorrhage-STICH II trial - Authors' reply. Lancet. 2013;382(9902):1402.

7 Mendelow AD. Surgical Craniotomy for Intracerebral Haemorrhage. Front Neurol Neurosci. 2015;37:148-54.

8 Mendelow AD. Operation versus non-operative treatment for spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage: Is a change in current clinical practice required? Neurol India. 2017;65(4):759-760.

9 Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, *et al*Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial. Lancet. 2019;393(10175):1021-1032.

10 Haley MD, Gregson BA, Mould WA, Hanley DF, Mendelow AD. Retrospective Methods Analysis of Semiautomated Intracerebral Hemorrhage Volume Quantification From a Selection of the STICH II Cohort (Early Surgery Versus Initial Conservative Treatment in Patients With Spontaneous Supratentorial Lobar Intracerebral Haematomas). Stroke. 2018;49(2):325-332.

11 Gregson BA, Mitchell P, Mendelow AD. Surgical Decision Making in Brain Hemorrhage. Stroke. 2019;50(5):1108-1115.

12 Fam MD, Zeineddine HA, Eliyas JK, *et al*. CSF inflammatory response after intraventricular hemorrhage. Neurology. 2017;89(15):1553-1560.

13 Chambers IR, Banister K, Mendelow AD. Intracranial pressure within a developing intracerebral haemorrhage. Br J Neurosurg. 2001;15(2):140-141.

14 Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. Stroke. 1993 Jul;24(7):987-993.

15. Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, *et al*. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. J Neurosurg. 1989;70(4):530-535.

16 Aguiar PH, Mandel M, Lourenço L, *et al*. Hemorragia intracerebral espontânea: O que há de novo? J Bras Neurocir. 2001;12(3):126-138.

# CAPÍTULO 21

## HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

**Vitor Nagai Yamaki**

**Guilherme Marconi Guimarães Martins Holanda**

**Eberval Gadelha Figueiredo**

### INTRODUÇÃO

A hemorragia subaracnoidea (HSA) faz parte do espectro do acidente vascular encefálico (AVE), sendo responsável por 3 a 4% dos AVE hemorrágicos (AVEh). Embora os avanços em diagnóstico precoce e tratamento otimizado tenham reduzido a mortalidade por HSA, esta doença ainda é responsável por alta morbiletalidade a longo prazo. Estima-se que a mortalidade pré-hospitalar seja de aproximadamente 15%, além de 30% em 30 dias após admissão hospitalar[1,2]. Boa parte dos pacientes que sobrevivem à fase aguda e subaguda acabam por manter diversas incapacidades físicas e cognitivas que reduzem a sobrevida a longo prazo, com estudos prospectivos demonstrando taxas da mortalidade de, aproximadamente, 18%, 29,5% e 43,6% em 10, 15 e 20 anos de seguimento, respectivamente, além de comprometer anos de vida produtiva destes doentes, gerando altos custos à sociedade[3,4].

Em geral, a HSA não-traumática tem etiologia na ruptura de um aneurisma cerebral (cerca de 85% dos casos), acometendo preferencialmente indivíduos de meia idade (aproximadamente 50 anos), predominantemente do sexo feminino, portadores de fatores de risco classicamente relacionados a doenças cardiovasculares, como hipertensão e tabagismo[5]. No entanto, podem ser causadas de forma espontânea sem lesão aneurismática detectável ou ainda relacionadas a outras doenças cerebrovasculares como fístulas arteriovenosas, síndrome de vasoconstricção cerebral reversível, malformações arteriovenosas[5,6].

Neste capítulo, abordaremos os principais aspectos relacionados à HSA, com enfoque principal em HSA secundária a aneurismas intracranianos (AI).

### FISIOPATOLOGIA DA HSA

Dois momentos distintos podem ser identificados após ruptura de aneurisma cerebral: a) lesão cerebral precoce; b) isquemia cerebral tardia (lesão secundária).

#### Lesão cerebral precoce

Estima-se que a lesão cerebral precoce represente o dano inicial, com duração de 3-4 dias após o *ictus*, iniciado com ruptura de aneurisma cerebral e extravasamento de sangue para espaço subaracnoideo. O aumento da pressão intracraniana inicial pode ser compensado inicialmente pela autorregulação cerebral ou mantido como consequência de inchaço cerebral e hidrocefalia aguda. Entretanto, a perda de autorregulação cerebral é característica em pacientes com HSA durante evolução clínica, o que promove diminuição difusa e generalizada do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e lesão isquêmica secundária. O insulto isquêmico desencadeia uma cascata fisiopatológica relacionada à hipóxia e inflamação, com piora do inchaço cerebral e manutenção do edema cerebral difuso. Portanto, a condição sustentada de hipertensão intracraniana (HIC) e lesão inflamatória direta ao tecido cerebral acaba por resultar em herniação cerebral, pior cenário clínico no contexto de lesão cerebral precoce[7].

### Isquemia cerebral tardia

O processo fisiopatológico relacionado com isquemia cerebral está relacionado, inicialmente, à vasoconstrição da microvasculatura causado por lesão direta por radicais livres, produtos da degradação da hemoglobina. O colapso da microcirculação promove insulto isquêmico adicional ao tecido, ativação das vias inflamatórias, ativação da cascata de coagulação e aumento de agregação de plaquetas, o que resulta na formação de trombos na microcirculação. Posteriormente, o mesmo mecanismo fisiopatológico atinge vasos de maior calibre através de lesão endotelial direta por radicais livres de oxigênio, produto do processo inflamatório perivascular, bem como inchaço cerebral e hipercoagulabilidade de trombose vascular e perpetuação do mecanismo isquêmico, desfecho desfavorável no contexto de vasoespasmo após HSA[7].

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A apresentação clínica de HSA é clássica: "início súbito da pior dor de cabeça da vida". Estima-se que 10% dos doentes que são admitidos com queixa de cefaleia súbita são diagnosticados com HSA[8]. O sintoma inicial pode ser acompanhado de cefaleia, vômitos, fotofobia, sinais de irritação meníngea ou piora do nível de consciência. Aproximadamente 60% dos pacientes com HSA apresentam alterações do alerta. Destes, 50% são admitidos em coma. Alterações visuais como fotofobia ou até escotomas estão relacionados a aumento da pressão intracraniana e obstrução da veia central da retina podendo ocasionar sangramentos subhialoides que podem se estender até o vítreo (síndrome de Terson)[9]. Dessa forma, o exame de fundo de olho é essencial em pacientes com HSA. Déficits focais em fase aguda relacionados à presença de hematomas intracerebrais ou identificado em fases mais tardias relacionadas a vasoespasmo. Déficit completo de III nervo craniano (NC) tem valor localizatório em HSA, principalmente relacionado a sangramento de aneurismas, localizados no segmento comunicante posterior da artéria carótida interna (ACI).

O conceito de cefaleia sentinela está relacionado a sangramentos em menor magnitude ou a maior fragilidade da parede dos aneurismas com risco iminente de ruptura. Consiste em cefaleia nova de início súbito, intensa, tipo pontada que, em geral, precede ruptura de aneurisma cerebral em dias ou semanas. Portanto, apresentações clínicas como essas devem ser prontamente investigadas[10].

A Escala de Hunt & Hess[11] foi descrita, em 1968, com o intuito de estratificação clínica dos doentes com HSA e avaliação do risco relacionado à cirúrgia. Embora antiga, atualmente é ainda utilizada na prática clínica para estratificação clínica do paciente antes da intervenção cirúrgica (Quadro 1).

Existem diversos fatores que estão relacionados ao risco aumentado de ruptura de aneurisma cerebral. Dentre os principais fatores de risco modificáveis estão: 1) hipertensão; 2) tabagismo; 3) abuso de álcool; 4) uso de drogas ilícitas – simpaticomiméticas (por exemplo, cocaína)[5].

Os fatores de risco não modificáveis estão relacionados a: 1) idade (principalmente entre 60 a 70 anos); 2) mulheres; 3) etnia japonesa ou finlandesa; 4) antecedente pessoal ou familiar de hemorragia subaracnoidea; 5) portador de doença renal policística ou síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV; 6) histórico de aneurisma em dois ou mais familiares de primeiro grau; e 7) aneurismas cerebrais com diâmetro ≥ 7 mm[5].

## DIAGNÓSTICO

### Tomografia computadorizada (TC) de crânio

TC de crânio consiste no exame mais disponível para diagnóstico de HSA. A sensibilidade da TC para diagnóstico de HSA é de 93% nas primeiras 6h; aproximadamente 100% nas primeiras 12h; 93% nos primeiros dias; e menos de 60% no 7º dia. O achado característico de HSA em TC consiste em

hiperdensidade localizada em espaços cisternais a depender da localização dos AIs. Além disso, avalia de forma satisfatória a presença de hidrocefalia, hemorragia intraventricular e hematomas intracerebrais. Na HSA aneurismática, a escala tomográfica de Fisher modificada [12] correlaciona a magnitude da hemorragia subaracnoidea com risco de desenvolvimento de vasoespasmo cerebral após HSA (Figura 1).

## Punção lombar

Como discutido anteriormente, cerca de 5% dos pacientes com apresentação clínica típica, podem apresentar TC normal. Nestes doentes, a punção lombar está indicada para excluir hemorragia meníngea, embora tenha baixa sensibilidade para diagnóstico de HSA. A prática se justifica pela sua importância para definição de conduta[13].

Algumas medidas podem ser tomadas para aumentar a sensibilidade diagnóstica da punção lombar. Quanto mais tardia a punção em relação ao *ictus*, maior a sensibilidade. Cerca de 12h após o sangramento, o líquor (LCR) coletado contém produtos da degradação da hemoglobina como bilirrubina, o que pode ser diferenciado de sangramento agudo ocasionado por acidentes de punção. O LCR pode ser coletado em três tubos seriados e avaliação de redução na contagem de hemácias em espectrofotometria e aspecto xantocrômico mantido no último tubo para diagnóstico de HSA. Após centrifugação, se mantido sobrenadante xantocrômico e confirmado presença de bilirrubina na espectrofotometria confirma-se diagnóstico de HSA[14].

## Ressonância magnética (RM) de encéfalo

A sensibilidade da RM em relação à TC é semelhante, entretanto, após 2 dias de evolução, a TC é superior, enquanto que, em fases mais tardias (> 7 dias), sequências sensíveis à hemossiderina na RM (*gradiente recalled echo* – GRE; *susceptibility-weighted imaging* – SWI) são mais sensíveis que a TC. Outro benefício da RM consiste na exclusão de diagnósticos diferenciais como coleções de origem neoplásica, inflamatória ou infecciosa[15].

## Exames de imagem na investigação vascular

Apesar dos avanços da angioTC de crânio na identificação de AIs, a angiografia por subtração digital (ASD) continua sendo o exame padrão-ouro. A praticidade e disponibilidade da angioTC a tem tornado o principal exame utilizado para investigação e estudo vascular em HSA. A angioTC com reconstrução tridimensional proporciona detalhamento anatômicos dos AIs, bem como relações com demais estruturas, principalmente com marcos anatômicos ósseos da base do crânio como os processos clinoideos anterior ou posterior. Em exames de boa qualidade, a angioTC pode atingir valores de sensibilidade e especificidade de 90 a 97% e 93 a 100%, respectivamente, quando comparado à ASD[16].

Em centros onde a ASD está amplamente disponível, bem como o tratamento endovascular, a angioTC pode não ser realizada no mesmo tempo da TC de crânio para reduzir exposição a radiação, contraste e, eventualmente, reações anafiláticas. Entretanto, a ASD não é isenta de riscos, consiste em um exame invasivo com risco de complicações, que variam de 1 a 8%[17].

Doentes com HSA, porém sem lesões identificadas em ASD, devem ser submetidos a um novo exame em 7 a 14 dias após o exame inicial. Além disso, a investigação deve ser complementada com estudo cervical (por exemplo, RM cervical) para descartar fístulas ou MAVs do tronco cerebral ou da coluna cervical.

# Causas de HSA espontânea sem lesões vasculares

### Hemorragia perimesencefálica

A hemorragia perimesencefálica consiste em um diagnóstico diferencial de HSA sem lesões identificadas na ASD. Apresenta-se como

| Classificação de Hunt & Hess da HSA | | |
|---|---|---|
| Grau | **Descrição** | **Vasoespasmo clínico** |
| 0 | Aneurisma não-roto | - |
| 1 | Paciente assintomático ou com leve cefaleia e leve rigidez de nuca | 22% |
| 1a | Sem reação meníngea/cerebral aguda, mas com déficit neurológico fixo | - |
| 2 | Paralisia de NC (por exemplo, III e VI), cefaleia variando de moderada a grave, rigidez na nuca | 33% |
| 3 | Déficit focal leve, letargia ou confusão | 52% |
| 4 | Estupor, hemiparesia variando de moderada a grave, rigidez de descerebração precoce | 53% |
| 5 | Coma profundo, rigidez de descerebração, aspecto moribundo | 74% |
| Obs 1: Acrescentar um grau para doença sistêmica grave (por exemplo, hipertensão, diabetes melito, aterosclerose grave, doença pulmonar obstrutiva crônica) ou vasoespasmo significativo na arteriografia.<br>Obs 2: Os graus "0" e "1a" não faziam parte da classificação original. | | |

Quadro 1 – Escala de Hunt & Hess modificada.

Fonte: Baseado em Rosen e MacDonald, 2205 [11].

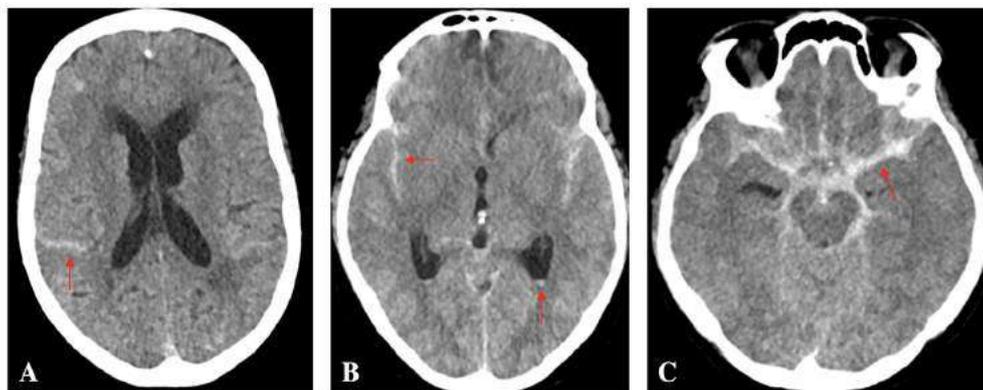



Figura 1: Escala de Fisher modificada com sequencias de imagens de TC de crânio com principais achados radiográficos de HSA. **A**. Corte axial de TC de crânio sem contraste com HSA focal ou fina em superfície cortical parietal direita seta vermelha; **B**. Corte axial de TC sem contraste com HSA focal ou final em cisterna silviana e hemoventrículo setas vermelhas; **C**. Corte axial de TC com HSA espessa em cisterna carotídea, cisterna silviana (seta vermelha) e perimesencefálica.

Fonte: Os autores, 2021.

hemorragia cisternal, localizada anteriormente ao mesencéfalo, sem extensão ao ventrículo ou com componente intracerebral. Esta condição acomete preferencialmente indivíduos do sexo masculino, sem relação com fatores de risco classicamente relacionados à HSA aneurismática (por exemplo, hipertensão e tabagismo). AngioTC e ASD são recomendados para investigação quanto à origem do sangramento. Recomenda-se repetir ASD em 7 a 14 dias após o *ictus* para excluir AIs. Em cerca de 4% das hemorragias perimesencefálicas, aneurismas pequenos na circulação posterior podem ser identificados em ASD seriada (Figura 2). A evolução clínica desta condição é benigna em comparação com HSA aneurismática; piora do nível de consciência e déficits focais foram descritos em menos de 5% dos casos[18].

**Síndrome da vasoconstricção cerebral reversível (SVCR)**

A SVCR compõe um espectro de manifestações neurológicas causadas por estenoses multifocais, porém reversíveis, das artérias cerebrais. Está relacionada a determinadas condições clínicas como uso de drogas vasoconstrictoras, tabagismo, gravidez e migrânea[19]. Clinicamente, caracteriza-se por cefaleia de forte intensidade, geralmente acompanhada de náusea e fotossensibilidade, com flutuações de melhora e exacerbação recorrentes por dias a semanas. Outras apresentações possíveis são crise convulsiva, hemiplegia, ataxia e déficits visuais – principalmente quando associada com a síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (síndrome *PRES*)[20].

Apesar de não ser a apresentação mais comum, alguns pacientes podem desenvolver HSA da convexidade, provavelmente devido à ruptura de pequenas artérias de superfície, submetidas a estresse mecânico dinâmico de vasoconstricção-vasodilatação. Em uma série de 139 pacientes com SVCR, houve desenvolvimento de lesão cerebral em 81% dos casos, com HSA de convexidade em cerca de 33%[21].

A ASD é o principal método diagnóstico, mostrando anormalidades vasculares dinâmicas, que alternam entre regiões de estenose e dilatação. Métodos não invasivos como angioTC e angioRM também podem ser utilizados, com boa acurácia diagnóstica quando associada a uma história clínica típica. Porém, apresenta menor sensibilidade se realizada antes de 3 a 5 dias do início dos sintomas, pois a vasoconstrição costuma iniciar distalmente, em vasos que não são bem visualizados por esses métodos. Apesar disso, é comum que os pacientes precisem submeter-se a repetidos estudos angiográficos, tanto pela falta de achados característicos da SVCR como, principalmente, pela gravidade de uma possível HSA aneurismática não diagnosticada[21].

A Figura 3 resume o fluxograma diagnóstico em HSA.

## MANEJO CLÍNICO E TRATAMENTO

### Suporte clínico inicial para HSA

O manejo inicial de HSA consiste em diagnóstico precoce e atendimento inicial com priorização de preservação de vias aéreas, padrão respiratório e cardiovascular. Dessa forma, pacientes com piora do nível de consciência devem imediatamente ser submetido à intubação orotraqueal (IOT) e, aqueles doentes com sinais clínicos de hipertensão intracraniana (HIC), devem ser submetidos a analgesia e sedação, elevação de decúbito para controle da pressão intracraniana desde atendimento pré-hospitalar.

Após estabilização inicial, há recomendação de transferência dos doentes com HSA para centros especializados em manejo de doenças cerebrovasculares. A admissão destes doentes em serviços com baixo volume (<35 casos de HSA por ano) está relacionado a maior mortalidade em 30 dias[22,23].

### Prevenção de ressangramento

Os pacientes que alcançam atendimento hospitalar devem ser imediatamente transferidos

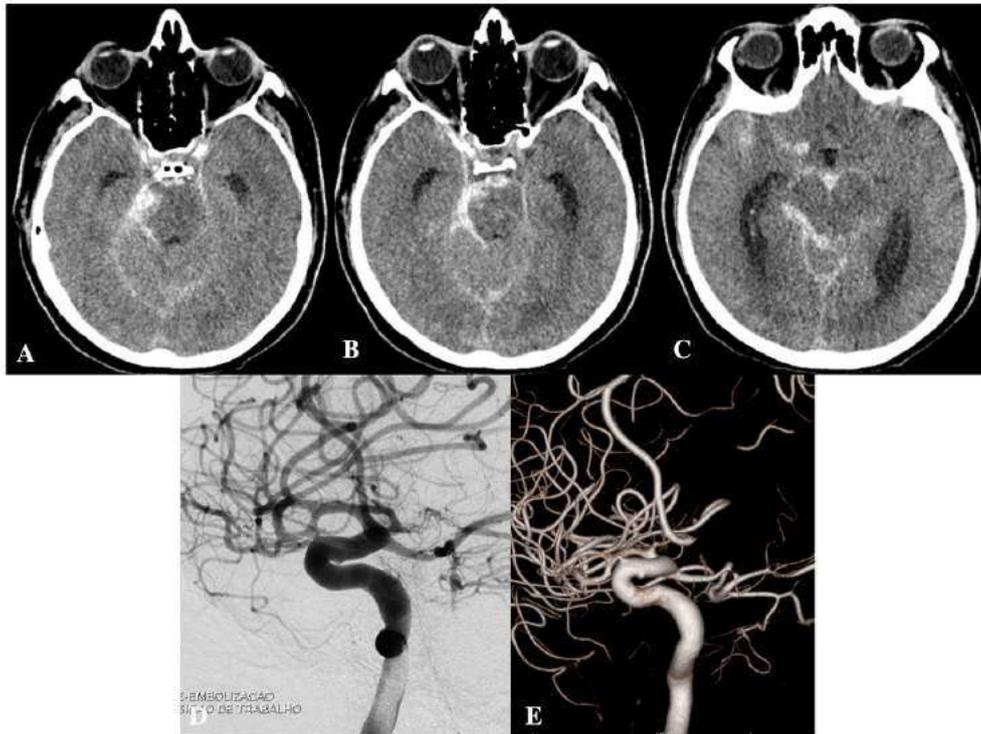



Figura 2: Caso ilustrativo de doente de 61 anos com cefaleia súbita de forte intensidade associada à diplopia. Na TC de crânio sem contraste, evidenciada HSA perimesencefálica predominantemente em cisterna pré-pontina e perimesencefálica a direita (**A**, **B** e **C**). Submetido a angioTC, sem evidências de lesões aneurismásticas, bem como ASD inicial logo após admissão. Repetida ASD após 1 semana, com achado de aneurismas *blister* de ACI supraclinoidea (**D** e **E**).

Fonte: Os autores, 2021.

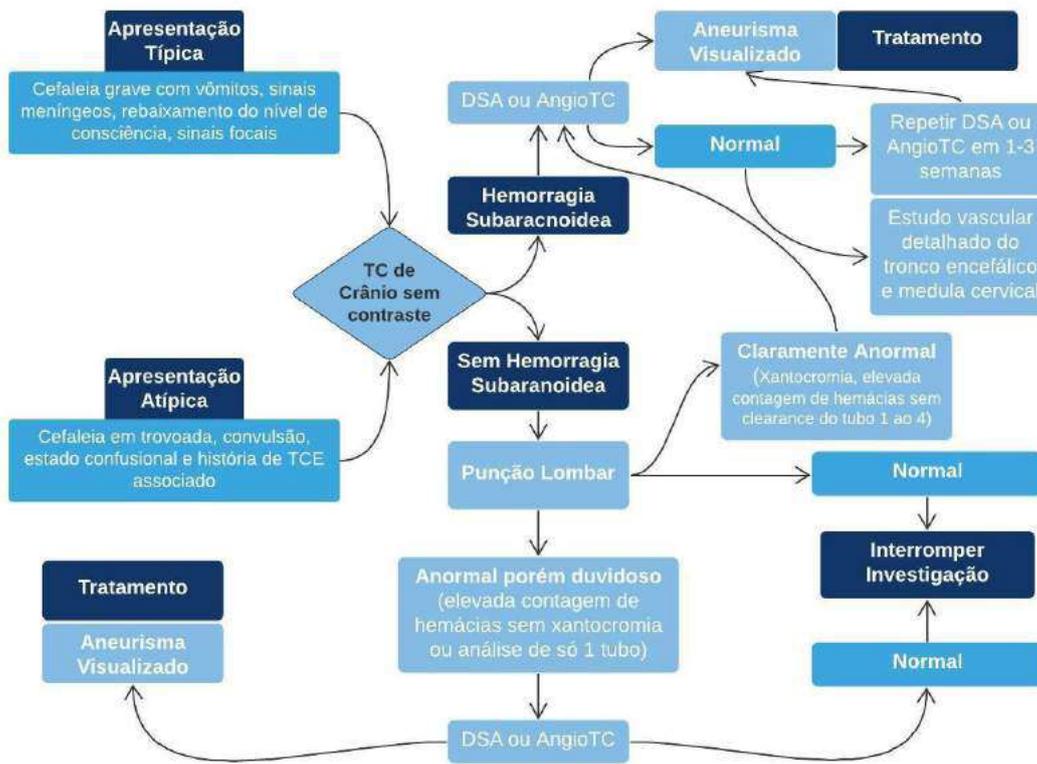



Figura 3: Fluxograma diagnóstico em suspeita de HSA.

Fonte: Os autores, 2021.

a unidades de terapia intensiva (UTI) para manejo clínico inicial relacionado a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e, concomitantemente, controle de pressão para prevenção de ressangramento de aneurismas ainda não tratados.

O risco de ressangramento de aneurisma roto é maior nas primeiras 72h do *ictus*, sendo a grande maioria (50 a 90%) ocorrendo nas primeiras 6h[24] com morbimortalidade de 80%[9]. A medida mais efetiva para prevenção de ressangramento consiste em controle de pressão arterial rigoroso, de preferência através de medidas invasivas de pressão arterial, mantendo-se a pressão arterial sistólica abaixo de 160 mmHg. O controle de pressão deve ser preferencialmente controlado com medicamentos IV, evitando-se flutuações nos valores de pressão. Além disso, um adequado controle da dor deve ser objetivado neste momento da doença, principalmente relacionado à irritação meníngea. Dessa forma, o uso de opioides fortes de ação rápida ou até associados a uso não prologado de corticoides devem ser recomendados.

Não há evidência clara do uso de antifibrinolíticos (ácido tranexâmico) para prevenção de ressangramento em HSA aneurismática. Alguns ensaios clínicos randomizados têm recomendado uso seguro de antifibrinolíticos por curto período de tempo (≤ 72h). As principais complicações relacionadas ao uso prolongado de antifibrinolíticos consiste em maiores riscos de trombose venosa profunda, AVE isquêmico e infarto agudo do miocárdio.

## Tratamento dos Aneurismas Cerebrais

O tratamento de aneurismas cerebrais rotos é uma urgência neurocirúrgica devendo ser realizada através da modalidade terapêutica de maior expertise no serviço ou disponível para o tratamento mais precoce possível. O ensaio clínico ISAT (*International subarachnoid aneurysm trial*) conduzido basicamente por pacientes do Reino Unido apresentou resultados com dados de seguimento a longo prazo demonstrando superioridade do tratamento endovascular em relação à sobrevida e grau de independência para atividade de vida diária em seguimento de 10 anos. Entretanto, o tratamento microcirúrgico apresentou menores taxas de recanalização de AI, representando menor risco de ressangramento a longo prazo[25]. O ensaio clínico BRAT (*Barrow ruptured aneurysm trial*), conduzido em um único centro e de menores dimensões que o ISAT, apresentou alguns dados relevantes em relação a alta taxa de "*crossover*" entre doentes inicialmente randomizados ao grupo endovascular e posteriormente encaminhados para tratamento microcirúrgico, por falha do tratamento inicial. Além disso, os pacientes do grupo de tratamento endovascular foram submetidos com maior frequência a um segundo tempo de tratamento para AIs[26].

Diversos fatores influenciam na decisão terapêutica dos AIs rotos. A condição clínica e idade dos doentes, localização dos aneurismas, características morfológicas e angioarquitetura dos AIs. Compreende-se que o tratamento com clipagem dos aneurismas é mais "definitivo" em relação às técnicas endovasculares; portanto, desde que em condições clínicas factíveis e aneurismas anatomicamente acessíveis, estes devem ser tratados por microcirurgia. Alguns doentes apresentam-se com sinais de franca hipertensão intracraniana por inchaço hemisférico ou hematoma intracerebral; estes pacientes necessariamente devem ser submetidos ao tratamento cirúrgico para controle de HIC e tentativa de clipagem do AIs no mesmo tempo.

Em relação à localização dos aneurismas, aqueles localizados na circulação anterior (por exemplo, artéria cerebral média, complexo comunicante anterior e aneurismas da artéria carótida interna intracraniana) são considerados cirurgicamente mais acessíveis em comparação a aneurismas da circulação posterior (por exemplo, aneurismas de topo de artéria basilar, artéria vertebral e artéria cerebelar póstero-inferior). Na comparação entre esses grupos, tratamento endovascular apresenta melhores resultados em

aneurismas da circulação posterior.

Em relação à idade, indivíduos mais jovens, com maior reserva funcional e expectativa de vida, devem ser preferencialmente submetidos ao tratamento microcirúrgico, devido ao risco de recanalização com o tratamento endovascular no seguimento e necessidade de novo tratamento para prevenir ressangramento.

AIs de colo largo são mais favoráveis ao tratamento microcirúrgico pela dificuldade de posicionamento de molas dentro do saco aneurismático; entretanto, avanços em técnicas de embolização assistida por *stent* têm possibilitado o tratamento seguro destas lesões por técnica endovascular.

A decisão do melhor tratamento para aneurismas cerebrais rotos deve ser individualizada e compartilhada em equipe multidisciplinar com neurocirurgiões, neurorradiologistas e, principalmente, profissionais da terapia intensiva.

## Tratamento de hidrocefalia

A hidrocefalia após HSA ocorre em, aproximadamente, 20% dos doentes[5]. Em geral comporta-se como hidrocefalia comunicante de instalação de minutos até dias após o *ictus*. Estima-se que em 30% dos casos há resolução espontânea da dilatação ventricular; portanto, em pacientes sem sinais e sintomas de HIC pode-se tentar conduta não cirúrgica inicial para hidrocefalia. Entretanto, doentes intubados e com sinais de hidrocefalia aguda pós HSA na TC devem ser submetidos à derivação ventricular externa, preferencialmente com monitoração da pressão intracraniana. A dependência do sistema de derivação deve ser testada após 48h de sua inserção, devido alto risco de ventriculite. Aproximadamente 40% desses doentes necessitam de derivação ventrículo peritoneal.

## Suporte intensivo para HSA

### Síndrome resposta inflamatória sistêmica

A repercussão sistêmica de doentes com HSA é tão exuberante quanto os efeitos no sistema nervoso central. A ruptura de um AI promove o início de lesão cerebral precoce, perda de autorregulação cerebral e lesão isquêmica secundária. Os processos fisiopatológicos da HSA promovem aumento da circulação de citocinas inflamatórias que desencadeiam processo inflamatório com repercussões sistêmicas.

O extravasamento de sangue no espaço subaracnoideo promove secreção hipotalâmica de catecolaminas, responsável pela descarga simpática e importante repercussão cardiopulmonar[23]. As repercussões cardíacas na HSA podem variar desde quadros transitórios de taquiarritmia, disfunção de ventrículo esquerdo leve até miocardiopatia grave por lesão direta de catecolaminas hipotalâmicas no miocárdio. A limitação na função cardíaca inotrópica e aumento da pós-carga por vasoconstricção periférica resultam em edema pulmonar, piora do padrão respiratório e hipóxia. Portanto, pacientes com HSA devem estar monitorados em terapia intensiva com intuito de identificar precocemente repercussões sistêmicas e evitar lesões secundárias[27].

O controle de temperatura é essencial nesses doentes visto que aproximadamente 70% podem apresentar febre em fases iniciais da doença. A principal medida é manter normotermia e descartar causas infecciosas como origem da febre; não há evidências de benefício de hipotermia controlada em HSA.

Após o tratamento dos AIs, recomenda-se manter hipertensão induzida (em geral, pressão arterial média > 90 mmHg) conforme características individuais de cada doente. A avaliação da reatividade cerebral através do Doppler transcraniano (DTC) seriado pode guiar a faixa de pressão ideal para esses pacientes. Droga inotrópicas (milrinona e dobutamina) pode ser utilizada em pacientes com cardiopatias e baixo débito cardíaco[28].

Além disso, esses doentes devem, idealmente, ser mantidos euvolêmicos ou com balanço hídrico discretamente positivo. O balanço negativo tem correlação direta com pior evolução clínica e

isquemia cerebral tardia.

Outros cuidados que devem ser atentados em paciente com HSA consistem em controle de sódio (Na), controle de glicemia e prevenção de anemia[29].

A descarga adrenérgica secundária a ruptura de um aneurisma cerebral, aumento do metabolismo associado a jejum prolongado aumentam risco de hipoglicemia e crise metabólica cerebral. Portanto, associado a piores desfechos clínicos. Idealmente, os níveis de glicemia devem ser mantidos entre 80 a 200 mg/dL[30].

O principal distúrbio hidroeletrolítico no contexto de HSA é a hiponatremia, secundário à disfunção hipotalâmica. As principais condições centrais que levam a baixos níveis de sódio são a síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) e a síndrome cerebral perdedora de sal. O Quadro 2 demonstra principais diferenças entre as duas condições[30].

A anemia deve ser evitada em HSA pelo risco de piora do status isquêmico secundário já exacerbado por vasoespasmo. Dessa forma, transfusão sanguínea é necessária em doentes críticos com intuito de manter hemoglobina (Hb) entre 8 a g/dL. Atualmente, está em andamento um ensaio clínico para comparação de limiares de Hb (≤ 100 g/L versus ≤ 80 g/L) para transfusão sanguínea em HSA (*The Aneurysmal SubArachnoid Hemorrhage – Red Blood Cell Transfusion and Outcome* – SAHaRA) 29. Em geral, para doentes com vasoespasmo, controle mais rigoroso de Hb é necessário, mantido entre 9 a 10 g/dL31.

| | Sd. cerebral perdedora de sal | SIADH |
|---|---|---|
| Peso | Perda de peso | Ganho de peso |
| Volemia | Hipovolemia | Euvolemia |
| Hematócrito | Alto | Normal ou baixo |
| Hipotensão postural | Presente | Ausente |
| Balanço Hídrico | Negativo | Positivo |
| Pressão venosa central (PVC) | < 6 cmH2O | > 6 cmH2O |

Quadro 2: Diferenças entre SIADH e síndrome cerebral perdedora de sal.

Fonte: Modificado de Connolly *et al.*, 2021 [30].

**Profilaxias**

Além de todos os cuidados intensivos, pacientes com HSA devem receber profilaxia de TVP, inicialmente através de medidas mecânicas como meias elásticas e compressor pneumático e, posteriormente, após 24h do tratamento do AI com uso de heparina de baixo peso molecular.

A epilepsia, em fases iniciais de HSA, pode representar sinais precoces de ressangramento. A frequência de *status* epiléptico convulsivo ou não convulsivo têm relação direta com escalas de gravidade de HSA e pior prognóstico. Portanto, pacientes admitidos em coma (Hunt & Hess > 4) devem ser submetidos a investigação de fenômenos epilépticos e eventualmente tratados empiricamente. Até o momento, não há ensaio clínicos com recomendações claras sobre o manejo de epilepsia em HSA. Muehlschlegel *et al*[5]. recomendam uso de anticonvulsivantes desde admissão e mantido até 3 a 7 dias do *ictus* ou até o tratamento do aneurisma como profilaxia de crises. A fenitoína é o medicamento mais disponível no Brasil para tratamento de epilepsia generalizada, porém, diversos efeitos adversos têm sido relacionados a este medicamento, bem como, repercussões neurocognitivas relacionadas a uso prolongado. O levetiracetam é uma alternativa à fenitoína, com vantagens de maior biodisponibilidade e menores efeitos adversos, entretanto, esse medicamento ainda não é amplamente disponível[32].

Alguns estudos sugerem efeitos do uso de bloqueador de canal de cálcio – nimodipina – como medida de prevenção de vasoespasmo pós-HSA por manter volume intravascular. Entretanto, apesar de estar relacionado a melhores desfechos clínicos, não previne vasoespasmo angiográfico. O mecanismo fisiopatológico neuroprotetor da nimodipina ainda é pouco esclarecida, entretanto, seu benefício clínico para doentes com HSA é inquestionável[33].

**Vasoespasmo**

Alguns conceitos devem ser definidos para estudo do vasoespasmo pós-HSA: o vasoespasmo cerebral identificado em exames de imagem podem ter repercussões clínicas ou não. A repercussão clínica do vasoespasmo pode ser denominada vasoespasmo clínico ou déficit neurológico isquêmico tardio (*delayed ischemic neurologic déficit* - DIND). A presença de vasoespasmo documentado em exames de imagem não determina a ocorrência de DIND; bem como a presença de déficit neurológico pode preceder a ocorrência de vasoespasmo nos exames, tendo o infarto cerebral como desfecho final e irreversível[31].

**Conceitos**

1. vasoespasmo cerebral:
    - angiografia cerebral/angioTC: estreitamento maior que 50% do diâmetro normal, prolongado e reversível, dos principais vasos da circulação cerebral após HSA;
    - DTC: aumento da velocidade de fluxo da artéria cerebral média > 120 cm/s; e
    - vasoespasmo clínico/DIND: Déficit neurológico focal (hemiparesia, afasia, hemianopsia e heminegligência) ou global (piora do nível de consciência) com duração de pelo menos 1h ou compatível com região de infarto cerebral. Entretanto, o déficit deve ser atribuído a: 1) território isquêmico compatível com déficit neurológico; 2) não deve ter relação com complicações durante o tratamento do AI; e 3) excluído complicações clínicas da HSA que levem a piora do neurológica como: hidrocefalia, epilepsia, ressangramento ou distúrbios do sódio.
2. isquemia cerebral: região de hipodensidade na TC de crânio ou área de restrição à difusão na RM até 6 semanas após o *ictus*. Entretanto, a área de infarto não deve surgir no mesmo território de manipulação e logo após tratamento cirúrgico para oclusão de aneurisma cerebral, bem como devem ser excluídas outras causas como hematoma intracerebral ou lesões relacionadas a retração cerebral durante clipagem microcirúrgica.

## CONCLUSÃO

HSA é uma condição grave que deve ser compreendida com doença sistêmica com resposta inflamatória exacerbada. Apesar dos avanços no tratamento de AIs por meio de técnicas endovasculares e cirurgias minimamente invasivas, poucos avanços nos cuidados intensivos e prevenção de complicações têm sido alcançados. O vasoespasmo é a complicação mais frequente e mais temida em doentes com HSA, responsável pela maioria das evoluções clínicas desfavoráveis.

## REFERÊNCIAS

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, *et al*. Heart Disease and Stroke Statistics – 2014 Update: A report from the American Heart Association. Vol. 129. Circulation; 2014.

2. Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. Neurology. 2010;74(19):1494-1501.

3. Roquer J, Cuadrado-Godia E, Guimaraens L, *et al*. Short- and long-term outcome of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurology. 2020;95(13):e1819-e1829.

4. Muehlschlegel S. Subarachnoid Hemorrhage. Continuum (Minneap Minn). 2018;24(6):1623-1657.

5. Greving JP, Wermer MJH, Brown RD, *et al.* Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: A pooled analysis of six prospective cohort studies. Lancet Neurol. 2014;13(1):59–66.

6. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2010;41(8):e519-36.

7. van Lieshout JH, Dibué-Adjei M, Cornelius JF, *et al.* An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurg Rev. 2018;41(4):917-930.

8. Ruigrok YM, Rinkel GJ, Algra A, Raaymakers TW, Van Gijn J. Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial subarachnoid hemorrhage. Neurology. 2004;62(6):891-894.

9. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. Lancet. 2007;369(9558):306-18.

10. De Falco FA. Sentinel headache. Neurological Sciences. 2004;25:S215-217.

11. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. Neurocrit Care. 2005;2(2):110-118.

12. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, *et al.* Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. Neurosurgery. 2006;59(1):21-27.

13. Rabinstein AA, Lanzino G. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Unanswered Questions. Neurosurg Clin N Am. 2018;29(2):255-262.

14. Perry JJ, Alyahya B, Sivilotti ML, *et al.* Differentiation between traumatic tap and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: prospective cohort study. BMJ. 2015;350:h568.

15. de Oliveira Manoel AL, Mansur A, Murphy A, *et al.* Aneurysmal subarachnoid haemorrhage from a neuroimaging perspective. Crit Care. 2014;18(6):557.

16. McKinney AM, Palmer CS, Truwit CL, Karagulle A, Teksam M. Detection of aneurysms by 64-section multidetector CT angiography in patients acutely suspected of having an intracranial aneurysm and comparison with digital subtraction and 3D rotational angiography. AJNR Am J Neuroradiol. 2008;29(3):594-602.

17. Cloft HJ, Lynn MJ, Feldmann E, Chimowitz M. Risk of cerebral angiography in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. Cerebrovasc Dis. 2011;31(6):588-91.

18. Mensing LA, Vergouwen MDI, Laban KG, *et al.* Perimesencephalic Hemorrhage: A Review of Epidemiology, Risk Factors, Presumed Cause, Clinical Course, and Outcome. Stroke. 2018;49(6):1363-1370.

19. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Lancet Neurol. 2012;11(10):906-917.

20. Muehlschlegel S, Kursun O, Topcuoglu MA, Fok J, Singhal AB. Differentiating reversible cerebral vasoconstriction syndrome with subarachnoid hemorrhage from other causes of subarachnoid hemorrhage. JAMA Neurol. 2013;70(10):1254-1260.

21. Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, Fok J, Bena J, Yang D, Calabrese LH. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. Arch Neurol. 2011;68(8):1005-1012.

22. Rush B, Romano K, Ashkanani M, McDermid RC, Celi LA. Impact of hospital case-volume on subarachnoid hemorrhage outcomes: A nationwide analysis adjusting for hemorrhage severity. J Crit Care. 2017;37:240-243.

23. Suarez JI. Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. Continuum (Minneap Minn). 2015;21(5):1263-1287.

24. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. Lancet. 2017;389(10069):655-666.

25. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RS. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). Lancet. 2015;385(9969):691-697.

26. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, *et al.* Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. J Neurosurg. 2019;132(3):771-776.

27. Hall A, O'Kane R. The Extracranial Consequences of Subarachnoid Hemorrhage. World Neurosurg. 2018;109:381-392.

28. Reynolds MR, Buckley RT, Indrakanti SS, *et al.* The safety of vasopressor-induced hypertension in subarachnoid hemorrhage patients with coexisting unruptured, unprotected intracranial aneurysms. J Neurosurg. 2015;123(4):862-871.

29. English SW, Fergusson D, Chassé M, *et al.* Aneurysmal SubArachnoid Hemorrhage-Red Blood Cell Transfusion And Outcome ( SAHaRA ): a pilot randomised controlled trial protocol. BMJ. 2016;1–10.

30. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, *et al* Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association. Stroke. 2012;43(6):1711-37.

31. Yamaki V, Cavalcanti D, Figueiredo E. Delayed ischemic neurologic deficit after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Asian J Neurosurg. 2019;14(3):641.

32. Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J 3rd, *et al.* Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. Neurocrit Care. 2011;15(2):211-240.

33. Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL, *et al.* Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2007;2007(3):CD000277.

# CAPÍTULO 22

## ANEURISMAS INTRACRANIANOS

**Matheus Kahakura Franco Pedro**

**André Giacomelli Leal**

**Murilo Sousa de Meneses**

### INTRODUÇÃO

Os aneurismas intracranianos (AI) são afecções vasculares adquiridas, embora dependentes de uma miríade de fatores genéticos e ambientais, que se apresentam sob a forma de dilatação focal na parede arterial de artéria intracraniana; tipicamente, são localizados nos pontos de bifurcação das principais artérias da base do crânio, onde a parede é submetida a maiores forças de cisalhamento hemodinâmicas. A distribuição de AI nas artérias intracranianas é uniforme, sendo que existem certos segmentos arteriais mais acometidos que outros, possivelmente devido a fatores hemodinâmicos. Dentre as localizações mais frequentes estão as artérias carótidas internas (ACI), as artérias comunicantes anterior (AComA) e posterior, além das artérias cerebrais média (ACM) e anterior (ACA)[1-3].

Os AI podem ser classificados por sua localização em aneurismas da circulação anterior ou da circulação posterior, sendo que os primeiros situam-se na artéria carótida interna ou em seus dois principais ramos, as artérias cerebrais média e anterior; os aneurismas da circulação posterior, por sua vez, originam-se no sistema vértebro-basilar. Os AI também podem ser classificados, conforme a sua morfologia e relação com o vaso de origem, em saculares ou fusiformes (Figura 1): os saculares são uma dilatação de forma esférica adjacentes à artéria, enquanto os fusiformes apresentam uma forma alongada ao longo do eixo principal do vaso. Com relação ao tamanho (diâmetro colo/*domus*, ou altura) (Figura 2), diversas classificações já foram propostas; aqui classificaremos os AI como pequenos, ou com menos de 5 mm; médios, entre 5 e 15 mm; grandes, entre 15 e 25 mm; e gigantes, quando com mais de 25 mm de diâmetro; se abaixo de 3 mm, podem ser considerados microaneurismas. O colo pode ser considerado pequeno quando mede menos de 4 mm ou apresenta-se com razão *domus*/colo inferior a 2, e grande, quando apresenta medidas maiores nesses parâmetros[4].

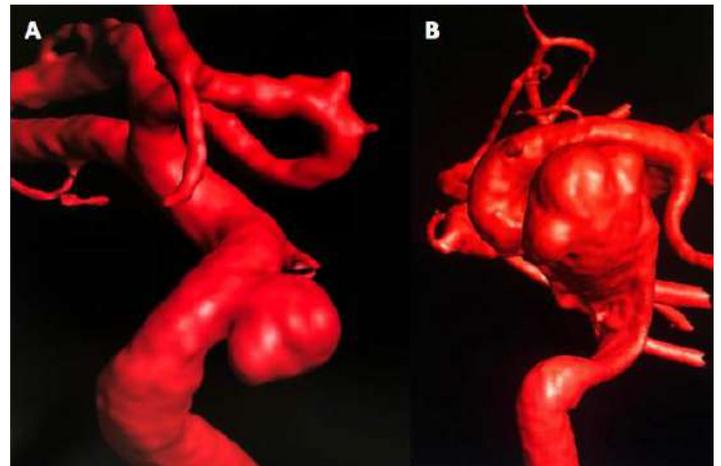



Figura 1: Classificação dos aneurismas intracranianos segundo seu formato, em reconstrução tridimensional de imagem de ASD: A. aneurisma sacular de artéria carótida interna direita; B. aneurisma fusiforme de artéria carótida interna direita: apesar de projeção sacular, trata-se de deformação de toda a parede o vaso, de forma circunferencial e longitudinalmente extensa.

Fonte: Os autores, 2021.

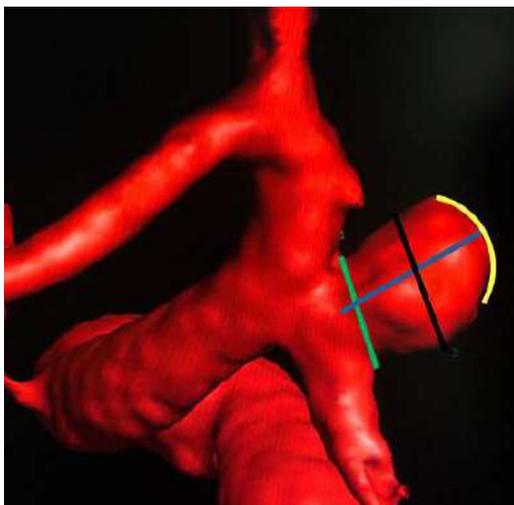



Figura 2: Dimensões relevantes dos aneurismas intracranianos, em reconstrução tridimensional de imagem de ASD: amarelo - *domus*; verde - colo; azul - altura, ou dimensão colo-*domus*; preto - largura.

Fonte: Os autores, 2021.

## EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que a prevalência de AI saculares na população seja de aproximadamente 2% a 5%, sendo estes responsáveis por 85% das hemorragias subaracnoides (HSA) não-traumáticas; outras causas menos comuns incluem HSA perimesencefálica, de etiologia presumivelmente venosa, e malformações arteriovenosas (MAV). A frequência de AI aumenta com a idade, sendo maior na faixa etária dos 50 a 60 anos; os AI também são mais prevalentes no sexo feminino[5], com proporção estimada de cerca de 1,6 a 4,5 casos em pacientes do sexo feminino para cada caso no sexo masculino[6]. A presença de múltiplos AI também é fator que deve ser levado em conta na avaliação clínica, sendo estes encontrados em cerca de 20 a 30% dos pacientes diagnosticados com AI[7] mesmo que em momentos diferentes da vida.

A localização mais comumente acometida por AI é o polígono de Willis[8]. Entretanto, as artérias mais acometidas mudam conforme o sexo do paciente. Em mulheres, há maior acometimento da ACI; já em homens, a artéria mais comumente acometida é a AComA. Isso se deve a variações anatômicas do polígono de Willis. Segundo Williams, aneurismas da AComA são mais prevalentes na variação anatômica do tipo A, enquanto aneurismas de ACI são mais relacionados à variação tipo P[8]. Na variação tipo A, um dos segmentos proximais da ACA está ausente ou hipoplásico, necessitando da ACI contralateral para realizar o suprimento sanguíneo da ACM contralateral à variante anatômica e ambas as ACA. Assim, aumentando o fluxo de sangue nesta artéria quando comparado com a ACI ipsilateral à variação, que supre apenas a ACM ipsilateral[8-10]. Esse aumento de fluxo resulta em maior tensão de cisalhamento, principalmente na junção da AComA com a ACA, predispondo ao surgimento de aneurismas nessa região[11]. Também é evidenciado que mulheres possuem diâmetros de vasos menores, velocidade maior de fluxo sanguíneo e maior tensão de cisalhamento nas bifurcações da ACI[6]. Dos pacientes diagnosticados com AI, 20 a 30% apresentam aneurismas múltiplos (AIM)[12,13]. AIM são mais prevalentes em mulheres, sendo o subgrupo mais comum os aneurismas em espelho (AIE), correspondendo a 40% dos casos de AIM e 5% do total de todos os AI[14], os quais se apresentam como aneurismas simétricos acometendo os mesmos segmentos de artérias equivalentes contralaterais.

A HSA decorrente da rotura de um AI possui prevalência de 6 a 16 pessoas a cada 100.000[12,13] estando relacionada a fatores do paciente e do aneurisma em si. A ruptura acontece principalmente na faixa etária de 45 a 55 anos de idade. Mulheres têm mais risco para ruptura de aneurisma que homens, numa razão de 3:1. Alguns estudos mostram uma relação nos níveis de estrogênio e a ruptura do aneurisma, o que pode justificar o índice maior de rupturas em mulheres. Tabagismo e etilismo também são fatores relacionados à ruptura dos AI[14]. A taxa de mortalidade de uma HSA é estimada em 45% após 30 dias da rotura do aneurisma[15].

## FISIOPATOLOGIA

Em termos fisiopatológicos, a patogênese dos aneurismas é um processo multifatorial envolvendo tanto predisposição genética quanto fatores

ambientais, como envelhecimento e aterosclerose; estes geralmente se formam na vida adulta[16].

No AI, o processo fisiopatológico mais comumente associado é a destruição da membrana elástica interna, que conecta a íntima com a camada média, ou muscular, formando uma fragilidade segmentar na parede do vaso. Essa fragilidade, associada à grande pressão de cisalhamento devido ao impacto do fluxo sanguíneo (visto principalmente nas bifurcações do polígono de Willis), é fator determinante para a formação de AI[16,17].

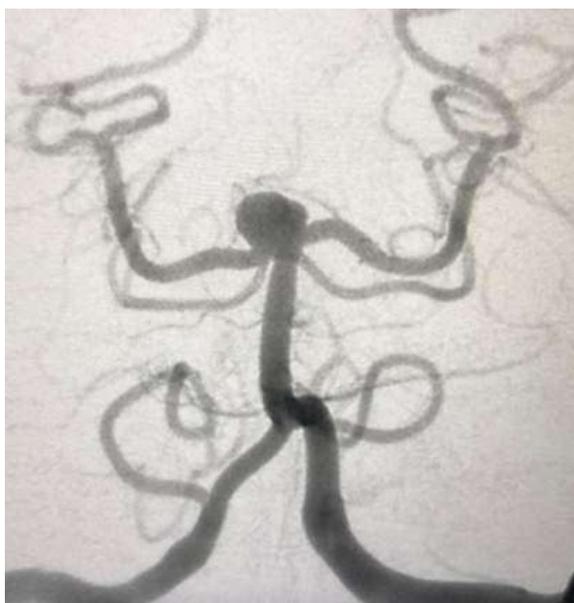



Figura 3: Aneurisma localizado em área de bifurcação; imagem de ASD com bifurcação de artéria basilar, dando origem às artérias cerebrais posteriores.

Fonte: Os autores, 2021.

As artérias intracranianas são primariamente formadas por dois tipos de células: células endoteliais, que formam a camada íntima, e células musculares lisas, que formam a camada média. Quando ocorre a formação do AI, há uma infiltração de células inflamatórias, como macrófagos, neutrófilos, células B e células T[6]. Cada célula contribui com a formação do AI por meio de mecanismos celulares e moleculares diferentes. Outras alterações histopatológicas encontradas nos AI são hipocelularidade com necrose e apoptose de células do colo e do *domus* do AI, hiperplasia miointimal, superfície luminal irregular e desorganização da camada média[17].

Pacientes portadores de doenças genéticas com acometimento de tecido conjuntivo, como doença de Ehlers-Danlos do tipo IV, síndrome de Loyes-Dietz, síndrome de Marfan, neurofibromatose, doença do rim policístico autossômica dominante e nanismo osteodisplásico primordial apresentam incidência maior de AI[16,18]. Em estudos com modelos animais, foram observadas ainda associações com a deleção do gene SOX17[19], bem como associação com variação *nonsense* do gene THSD1. *In vitro*, essa variante do gene THSD1 produziu uma proteína *missense* que gerou defeito de adesão de colágeno tipo I[16]. Também sugere-se que a exposição crônica a fatores inflamatórios mediados pela mutação em citocinas pró-inflamatórias, fator de necrose tecidual-α (TNF-α) e interferon-γ (INF-γ) pode ser um evento primário na formação de AI. A regulação da resposta de interleucina-10 (IL10) e *transforming growth factor*-β-*1* (TGFβ1), quando associadas a comorbidades, como a hipertensão arterial sistêmica, se relaciona com a fisiopatologia de AI pela degradação da matriz celular[20].

## FATORES DE RISCO

É possível encontrar história familiar de AI em até 20% dos pacientes, sendo os familiares de 1° grau aqueles com risco maior de desenvolver AI [21]. Outros fatores de risco associados são idade, sexo feminino, hipertensão, tabagismo, alcoolismo, aterosclerose, presença de outras lesões vasculares cerebrais como MAV, assimetrias do polígono de Willis, uso de anticoncepcional hormonal oral e deficiência de colágeno tipo III[18,22].

Já para a ruptura do AI e consequente HSA, os fatores de risco imediatos incluem hipertensão arterial, tabagismo e etilismo[18, 21,23,25]. A morfologia do AI tem grande relação com seu risco de ruptura, sendo os fatores levados em consideração tamanho, localização, formato e parede irregular, entre outros[5].

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Apesar de pacientes geralmente iniciarem a investigação que detecta o AI devido a queixas como cefaleia ou tontura, a maior parte dos AI é assintomática até a sua ruptura, sendo então, em sua maioria, achados incidentais. Dessa forma, a grande maioria é evidenciada acidentalmente através de exames de imagem ou quando o paciente apresenta uma HSA[1].

Quando da ruptura de um AI e, consequentemente, uma HSA, o paciente apresenta um quadro de cefaleia intensa, de início abrupto, podendo ser acompanhado de náusea, vômitos e perda de consciência; tamanhas são a intensidade e a velocidade de instalação da dor que esta é tradicionalmente chamada de cefaleia em trovoada, ou em padrão *thunderclap*. A ruptura também pode causar sangramento retiniano, percebido na avaliação oftalmoscópica. Como sinal tardio, ainda pode haver meningismo, devido à degradação dos produtos sanguíneos no espaço subaracnoide. Além de causar HSA, a ruptura de um AI também pode causar sangramentos intraventriculares, intraparenquimatosos e até subdurais, embora menos comumente[24]. Caso o AI seja do segmento cavernoso da ACI, sua manifestação será uma fístula carótido-cavernosa, podendo causar exoftalmia, quemose, dor ocular e injeção escleral; em casos extremos, pode acarretar perda visual definitiva.

Quando não se rompem, a sintomatologia causada por um AI tipicamente depende de sua localização. AI de artéria oftálmica pode causar escotomas, defeitos de campo visual ou síndromes quiasmáticas, por compressão devido ao seu volume. Paralisias agudas de nervos cranianos podem ser causadas pelo súbito aumento de volume do AI; paralisias do nervo oculomotor são associadas a AI de artéria comunicante posterior, artéria coroideia anterior, artéria basilar e ACI intracavernosa; e, paralisia do nervo abducente pode ser causada por AI de artéria cerebelar inferior anterior[5,25,26].

Além de sintomas focais, AI podem causar efeito de massa, resultando em queixas como cefaleia; geralmente, esses AI são de tamanho grande ou gigantes. Dependendo da localização do AI, outros sintomas decorrentes do efeito massa incluem síndrome de seio cavernoso, crises convulsivas, disfunções de hipotálamo e hipófise, neuralgia do trigêmeo, defeitos de campo visual e disfunções de tronco cerebral. Os AI que causam efeito de massa têm uma chance muito maior de ruptura, com uma frequência estimada de 6% ao ano[24,26,27].

Os AI também podem se manifestar com isquemia cerebral, devido a embolização de trombos formados em seu *domus* devido ao fluxo turbilhonar do sangue dentro do saco aneurismático. Quando esses trombos embolizam para a circulação cerebral, podem causar ataque isquêmico transitório e acidente vascular cerebral isquêmico[24,26,27].

## DIAGNÓSTICO

Embora o diagnóstico inicial de um AI geralmente seja por método de imagem não-específico, a investigação direcionada geralmente envolve angioTC, angioRM e ASD, cada uma apresentando méritos e peculiaridades particulares[28].

A angioTC é uma técnica de tomografia computadorizada por feixes de raio-X (RX) em que vários canais emissores de RX giram em torno da área de estudo no paciente, com cada feixe de RX o atravessando. A reconstrução de forma matemática da imagem usa a diferente atenuação do RX ao longo de cada trajeto através do corpo para calcular a atenuação local em cada ponto determinado no volume da aquisição. É feita a normalização dos coeficientes de atenuação locais, em que cada ponto da matriz da imagem de origem corresponde a um pixel na imagem que será gerada. Finalmente, esses dados de imagem tomográfica são convertidos em tons de cinza e exibidos em forma de imagem ou de fatia da região da análise. Graças ao advento dos tomógrafos com tubos de RX com rotação e subsequente aquisição contínuas, se tornou possível

a aquisição também contínua de grande volume de dados em curto espaço de tempo, em que os dados brutos são adquiridos durante várias rotações, enquanto a mesa, onde o paciente está situado, avança[29]. A técnica permite reconstrução de grande conjunto de dados 3D completos formados por estas imagens helicoidais superpostas, sendo a base da angioTC. Para realce das estruturas vasculares, é utilizado contraste iodado intravenoso; a angioTC coloca-se superior à tomografia computadorizada contrastada regular ao utilizar bomba infusora para a injeção desse contraste, permitindo volume padronizado e fluxo controlado, propiciando imagens superiores. É um exame rápido e seguro, sendo a técnica mais difundida para avaliação inicial de um AI[6]. As informações disponíveis são tridimensionais, com boa resolução espacial, e é possível avaliar simultaneamente luz vascular, parede do vaso e estruturas subjacentes[29]. Assim, é vantagem da ATC a possibilidade de demonstrar o AI em relação às estruturas ósseas próximas, apresentando grande valor no planejamento pré-operatório. Ainda, apresenta grande utilidade para detectar calcificações na parede aneurismática (Figura 4)[28].

Figura 4: Imagens de angioTC de aneurisma de artéria cerebral posterior esquerda: A - corte axial com espessura de fatia de 3,0 milímetros (mm) após injeção de contraste iodado; B - reconstrução tridimensional.

Fonte: Os autores, 2021.

A angioRM é um método diagnóstico derivado da ressonância magnética; este é um método não-invasivo, sem radiação ionizante, que utiliza um campo magnético intenso com ondas de radiofrequência para permitir a geração de imagens anatômicas de diversas partes do corpo[6,30]. A angioRM é utilizada para mostrar informações vasculares em três dimensões, fornecer dados sobre velocidade e taxa de fluxo volumétrico de sangue, obtendo estas imagens vasculares sem uso de contraste pela técnica *time of flight* ou através do uso de contraste paramagnético de gadolíneo. Simultaneamente, permite avaliação dos tecidos moles intracranianos. Outras classificações do tipo de angioRM envolvem contraste de fase e tempo de movimento, apresentando diferenças de tempo de aquisição de imagens, quantidade de ruídos, ou artefatos, e qualidade da imagem final[30]. É um método conveniente e essencialmente não apresenta risco, sendo amplamente usado para o rastreio de AI. Porém, o método apresenta suas desvantagens, pois dificilmente detecta aneurismas pequenos (menores de 3 mm de diâmetro); assim, raramente é suficiente para o planejamento pré-operatório final (Figura 5)[6,28].

Figura 5: Imagens de angioRM: A - imagem sagital de aneurisma de ACI, demonstrando o uso de gadolínio; B - reconstrução axial com cortes espessos de angioRM por técnica *time of flight*, sem uso de contraste.

Fonte: Os autores, 2021.

A ASD continua como o método de escolha para investigar AI e determinar suas características anatômicas de forma definitiva, sendo considerada o padrão-ouro. Traçando suas origens nos primeiros estudos angiográficos de Egas Moniz, em 1927, a ASD conta hoje com recursos de reconstrução 3D

superiores (Figura 6) aos dos métodos de imagem não-invasivos supracitados[31]. O exame começa com punção arterial, tradicionalmente em artérias femoral ou radial direitas, através da técnica de Seldinger, com cateterização subsequente dos vasos intracranianos e injeção de contraste iodado não-ionizante, com captura das imagens por RX e reconstrução das mesmas de forma computadorizada, subtraindo artefatos ósseos, o que lhe confere o nome atual. Possuindo alta especificidade e sensibilidade[32] tem a característica única de permitir exames dinâmicos da circulação intracraniana. Por ser exame invasivo, o método apresenta riscos de complicação baixos, porém pertinentes; infarto cerebral, formação de hematoma ou pseudoaneurisma no local de punção e injúria renal são alguns exemplos, constatados em entre 0,1% a 2,6% dos pacientes[28,33].

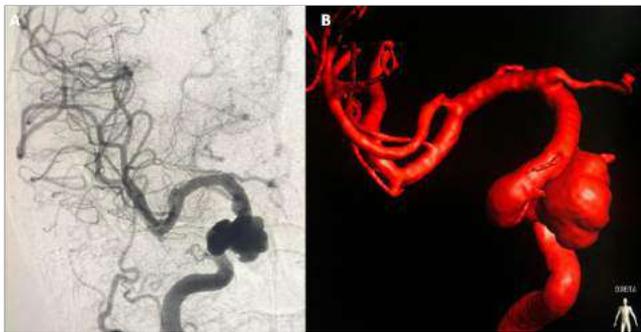



Figura 6: Imagens de ASD de aneurisma lobulado de ACI: A - imagem em aquisição ântero-posterior com subtração digital; B - reconstrução 3D por computador, obtida através de aquisição rotacional.

Fonte: Os autores, 2021.

A angioRM e a angioTC detectam, em média, aneurismas com mais de 3 mm de diâmetro, sendo os métodos não invasivos mais indicados na rotina. A ASD é um método invasivo, associado a maior risco de complicações, devendo ser usado apenas em caso de alta suspeita clínica, quando os resultados de exames não invasivos prévios apresentarem resultados negativos ou tendo como propósito planejamento terapêutico[6,26,27,34]. Recomenda-se o rastreio de AI na presença de alto risco para desenvolvimento de AI, encontrados basicamente em duas situações: história familiar de AI e em pacientes com doença renal policística autossômica dominante[28]. No primeiro caso, o rastreio é recomendado em pacientes assintomáticos que apresentem dois ou mais membros da família diagnosticados com AI, sendo comumente apenas os parentes de primeiro grau contados[28], tratando-se da doença renal policística autossômica dominante, aproximadamente 5 a 10% dos pacientes que submetem-se ao rastreio encontram AI[28].

## TRATAMENTO

O objetivo de todo e qualquer tratamento de AI é a exclusão do saco aneurismático da circulação sanguínea, preservando o leito arterial[28]. Seu manejo depende de múltiplas variáveis, incluindo a história natural das lesões e a mortalidade e morbidade associadas ao tratamento[35].

Há duas linhas de tratamento: a técnica microcirúrgica e a técnica endovascular, sendo que a principal vantagem da técnica endovascular é seu caráter menos invasivo, ao passo que a microcirurgia apresenta menores taxas de recidiva. A idade do paciente é um dos fatores-chave ao se optar por uma ou outra abordagem, uma vez que, por mais que não afete as taxas de ruptura dos AI, tem importante influência na morbimortalidade dos procedimentos a curto e a longo prazo[36].

O objetivo imediato da abordagem endovascular é a completa obliteração do saco aneurismático[28]. Tradicionalmente, a abordagem endovascular parte do uso de micromolas, ou micro-espirais, de platina, que aglutinam-se no interior do aneurisma até sua exclusão da circulação arterial. Em AI com colo de diâmetro ≤4 mm e com relação colo/*domus* ≤2, a embolização simples torna-se uma opção viável, sendo aconselhada inclusive para pacientes de idade maior ou igual a 70 anos, em fase aguda pós-ruptura aneurismática, múltiplas comorbidades, mau estado geral ou neurológica, com vasoespasmo associado, difícil acesso ou calcificação do colo[1]. Já é vastamente documentado que a morbimortalidade da técnica endovascular

parece ser menos dependente da idade do paciente do que se supunha inicialmente, justificando tal opção de tratamento para aqueles com idade mais avançada[36].

Entretanto, diversos fatores influenciam a taxa de sucesso da abordagem endovascular, além de sugerirem a necessidade de complementar a técnica de embolização simples com outros materiais de suporte, como balões e *stents*. Dentre esses fatores incluímos as características do aneurisma, tais como tamanho, relação colo/*domus* e presença de trombo intraluminal[36]. Em AI com colo de diâmetro ≤4 mm e com relação colo/*domus* ≤2, a embolização torna-se uma opção viável[1] (Figura 7).

Outra opção mais moderna e que tem representado a maior mudança de paradigma do tratamento de AI, no sentido estritamente kuhniano[37] é a de uso de diversores de fluxo, como o *flow redirection embolization device* (FRED®). Enquanto as modalidades tradicionais de tratamento de AI focam em reparo da lesão, os diversores de fluxo apresentam a possibilidade de tratamento circunferencial da artéria doente, apresentando índices de oclusão do AI superiores a 90%, comparáveis à clipagem tradicional, com morbidade e mortalidade baixas. Os diversores de fluxo têm sido usados amplamente em aneurismas com morfologia e localização complexa[38] que exigiriam múltiplas técnicas de suporte para micromolas caso fosse usada a abordagem endovascular tradicional. Em uma revisão sistemática clássica, Brinjikji *et al.* analisaram 29 estudos, em que 1.654 aneurismas foram abordados com diversores de fluxo. A técnica demonstrou altas taxas de sucesso na oclusão de AI, independentemente de seu tamanho; porém, é preciso destacar que encontraram maior segurança do procedimento em aneurismas menores[38]. Entretanto, embora raras, ainda há complicações que não podem ser negligenciadas, incluindo risco de hemorragia intraparenquimatosa, hemorragia subaracnoide pós-operatória e doença cerebrovascular isquêmica. Uma das mais temidas complicações é a ruptura do aneurisma após a instalação do diversor de fluxo[38] (Figura 8).

Uma nova variedade de abordagem endovascular, surgida na década de 2010, é a dos diversores intrassaculares, como o *woven endobrigde* (WEB®), que junta a malha de um diversor de fluxo, disposta de forma esférica, ao raciocínio por trás da embolização com micromolas (obliteração do interior do aneurisma), sendo outra forma de abordagem promissora (Figura 9).

A abordagem endovascular tem sido associada em muitos estudos com menores riscos a curto prazo; entretanto, ainda não se tem conhecimento de seus impactos na morbimortalidade a longo prazo quando comparada à microcirurgia, que já vem sendo realizada desde 1938[36]. Por tratar-se de uma técnica de evolução contínua, novos materiais, como os próprios diversores de fluxo e diversores intrassaculares, mostram-se eficazes e vêm sendo cada vez mais utilizados, apresentando resultados promissores[38].

A clipagem microcirúrgica do colo aneurismático, por sua vez, é a forma mais antiga de tratamento, com eficácia comprovada a longo prazo, sendo o tratamento de escolha em casos selecionados. Com o desenvolvimento de técnicas microcirúrgicas, microscópio operatório, coagulação bipolar e uma variedade de clipes aneurismáticos, as técnicas cirúrgicas para AI apresentaram grande implementação nas últimas décadas[28] (Figura 8).

A idade do paciente é um fator importante para a morbimortalidade em abordagens cirúrgicas de AI. Há um aumento significativo do risco após os 50 anos, sendo ainda mais substancial após os 60 a 70 anos. Outros fatores que contribuem para um desfecho desfavorável são tamanho do aneurisma, localização na circulação posterior (principalmente na artéria basilar) e história de doença cerebral isquêmica[36].

Em muitos casos, o tratamento de uma patologia de história natural desfavorável deve ser decidido através da discussão com o paciente sobre o melhor momento da abordagem, levando em

Figura 7: Imagens de ASD em perfil mostrando embolização com micromolas de aneurisma de ACI: A - imagem pré-procedimento; B - aquisição em *roadmapping* mostrando preenchimento do saco aneurismático com as micromolas; C - imagem final, mostrando exclusão do aneurisma da circulação arterial.

Fonte: Os autores, 2021.

Figura 8: Imagens de ASD em perfil mostrando implante de diversor de fluxo para tratamento de AI gigante de ACI: A - imagem pré-procedimento; B - retenção tardia de contraste durante liberação do diversor; C - imagem final, mostrando exclusão do aneurisma da circulação arterial.

Fonte: Os autores, 2021.

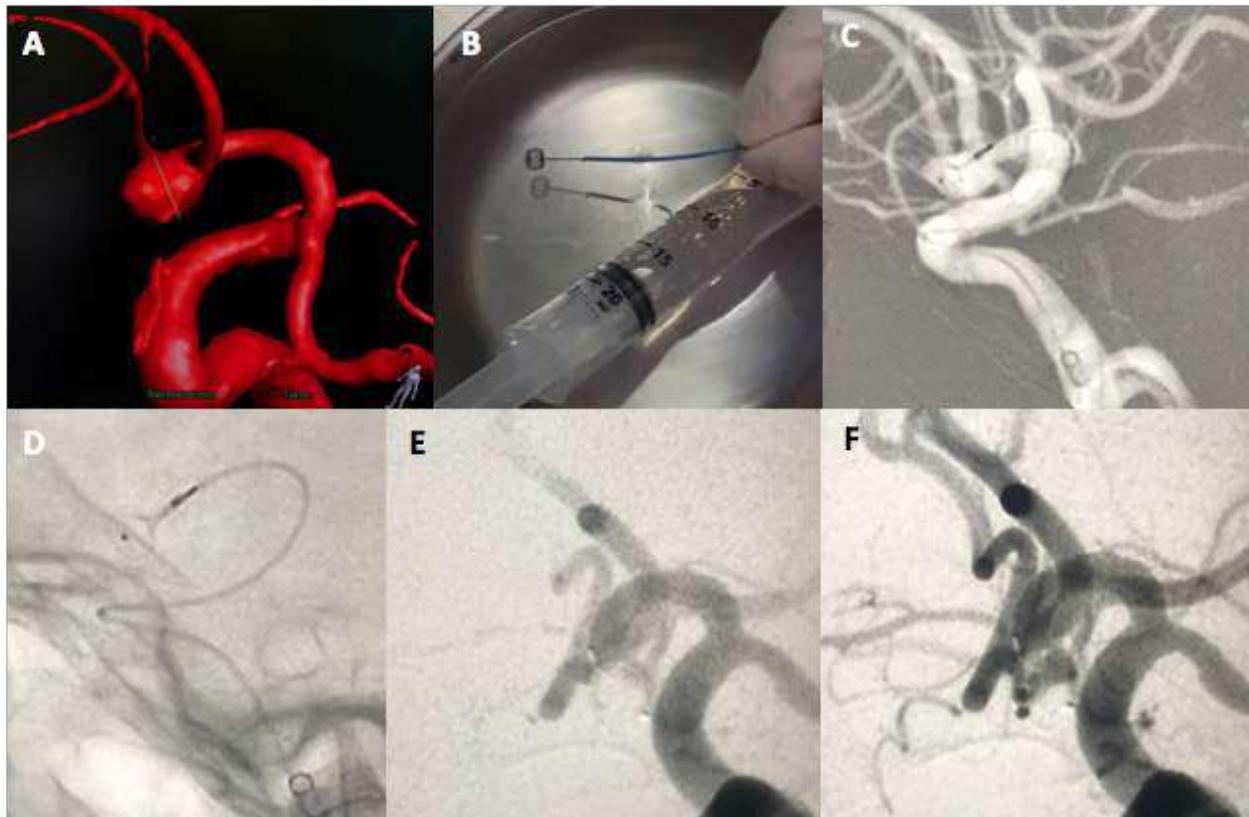



Figura 9: Imagens de embolização com WEB® de aneurisma de AComA: A - imagem pré-procedimento, em reconstrução 3D de ASD; B - WEB® antes de ser implantado; C - aquisição em *roadmapping* mostrando liberação do WEB® no interior do aneurisma; D - aquisição radioscópica sem contraste mostrando o WEB® aberto, antes de sua liberação; E e F - imagens finais, obtidas em tempos precoce e tardio, mostrando exclusão do aneurisma da circulação arterial.

Fonte: Os autores, 2021.

Figura 10: Imagem cirúrgica de clipagem do colo aneurismático de um aneurisma sacular.

Fonte: Acervo pessoal Dr. André Giacomelli Leal, 2021.

consideração os múltiplos fatores de risco: idade, comorbidades, tamanho, morfologia e efeito de massa do aneurisma[36].

O tratamento cirúrgico deve ser contemplado em pacientes mais jovens, com AI com colo largo (> 4 mm), AI muito pequenos ou parcialmente trombosados, AI em bifurcações maiores ou na falha, cada vez mais rara, da terapia endovascular[1].

A arteriografia intraoperatória pode ser útil para facilitar o posicionamento do clipe e confirmar a patência dos vasos próximos após a oclusão do AI. Desta forma, é possível a imediata reversão da clipagem, se necessária, o que ocorre em aproximadamente 10% dos procedimentos; novas técnicas para aferir a acurácia intra-operatória incluem o uso de indocianina verde (ICG)[39-43].

Quando associado a hemorragia subaracnoide, alguns neurocirurgiões ainda recomendam a abordagem cirúrgica, desde que o paciente apresente boa condição clínica, devido ao edema cerebral associado; no entanto, a conduta na fase aguda, atualmente, tende a favorecer a abordagem endovascular. Em caso de quadro clínico mais reservado, a conduta varia conforme a instituição em que o mesmo está sendo atendido. É importante destacar que a abordagem endovascular permite uma abordagem mais agressiva do vasoespasmo, sendo uma importante causa de isquemia cerebral tardia[28].

Os riscos associados à clipagem microcirúrgica incluem aparecimento de novos déficits neurológicos ou deterioração de déficits pre-existentes devido à retração cerebral, oclusão arterial temporária ou hemorragia intraoperatória[44-46], rotura aneurismática intraoperatória, que ocorreu em 19 dos 711 pacientes tratados com clipagem cirúrgica no estudo CARAT (*cerebral aneurysm rerupture after treatment*), associada a déficits e morte[28]. Complicações ocorreram em 20% dos procedimentos analisados em uma série retrospectiva, embora o desfecho funcional tenha sido bom em 76% desses pacientes[47]. A cirurgia de emergência é indicada na presença de efeitos massa amplamente sintomáticos ou hematoma[48].

Alguns pacientes podem apresentar MAV associadas a AI. Nestas situações, há uma maior possibilidade de crescimento e ruptura do aneurisma, sendo fortemente recomendado o tratamento do aneurisma[49].

Os AI parecem ser mais comuns, quando há associação com doenças sintomáticas da carótida, principalmente em casos de displasia fibromuscular. No caso de doença ateromatosa carotídea, o tratamento através da endarterectomia da carótida interna pode ocasionar alterações hemodinâmicas, acarretando a ruptura aneurismática[50].

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Uma das manifestações mais prevalentes em casos de AI sintomáticos é a cefaleia, acarretada pelo efeito massa. O diagnóstico diferencial mais recorrente de cefaleia isolada pode ser feito com cefaleia de etiologia migranosa (com ou sem aura). Em casos da apresentação ser de uma cefaleia com sinais focais, doença cerebrovascular isquêmica aguda, hemorragia intracraniana (traumática ou não traumática), hemorragia subaracnoide por outras etiologias, como MAV, arterite temporal, trombose venosa cerebral, hidrocefalia e neoplasias intracranianas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial[51].

Nos casos de ruptura aneurismática, o diagnóstico diferencial deve ser feito com hemorragia subaracnoide perimesencefálica não-aneurismática, malformação arteriovenosa, síndrome da vasoconstrição cerebral reversível, dissecção arterial intracraniana e trombose venosa cerebral[52-54].

## REFERÊNCIAS

1 Steiner T, Juvela S, Unterberg A, *et al*. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. Cerebrovasc Dis. 2013;35(2):93-112.

2 Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. Stroke. 1998;29(1):251-256.

3 Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med. 2006;354(4):387-396.

4 Leal AG, Agnoletto GJ, Meneses MS. Tratamento endovascular dos aneurismas cerebrais da circulação anterior. In: Aguiar PHP, Antunes ACM, Maldaum MVC. *et al*, eds. Princípios Técnicos de Neurocirurgia: Atlas e Texto. São Paulo: DiLivros; 2016. p. 47–58.

5 Krzyżewski RM, Kliś KM, Kucala R, *et al*. Intracranial aneurysm distribution and characteristics according to gender. Br J Neurosurg. 2018;32(5):541-543.

6 Leal AG. Investigação da utilização de biomodelos 3D fabricados por manufatura aditiva para eleição de clipe e simulação cirúrgica nas microcirurgias de aneurismas intracranianos. Curitiba: Pontifícia Universidade Católica do Paraná, 2019.

7 Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. Nat Rev Neurol. 2016;12(12):699-713.

8 Williams LN, Brown RD Jr. Management of unruptured intracranial aneurysms. Neurol Clin Pract. 2013;3(2):99-108.

9 Raamt AF, Mali WP, van Laar PJ, van der Graaf Y. The fetal variant of the circle of Willis and its influence on the cerebral collateral circulation. Cerebrovasc Dis. 2006;22(4):217-224.

10 Hendrikse J, van Raamt AF, van der Graaf Y, Mali WP, van der Grond J. Distribution of cerebral blood flow in the circle of Willis. Radiology. 2005;235(1):184-189.

11 Horikoshi T, Akiyama I, Yamagata Z, Sugita M, Nukui H. Magnetic resonance angiographic evidence of sex-linked variations in the circle of willis and the occurrence of cerebral aneurysms. J Neurosurg. 2002;96(4):697-703.

12 Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2011;10(7):626-636.

13 WE S. Aneurysms and anatomical variations of cerebral arteries. Arch Pathol. 1963;75:45–65.

14 Liu HJ, Zhou H, Lu DL, *et al*. Intracranial Mirror Aneurysm: Epidemiology, Rupture Risk, New Imaging, Controversies, and Treatment Strategies. World Neurosurg. 2019;127:165-175.

15 Chan V, Lindsay P, McQuiggan J, Zagorski B, Hill MD, O'Kelly C. Declining Admission and Mortality Rates for Subarachnoid Hemorrhage in Canada Between 2004 and 2015. Stroke. 2018.

16 Xu Z, Rui YN, Hagan JP, Kim DH. Intracranial Aneurysms: Pathology, Genetics, and Molecular Mechanisms. Neuromolecular Med. 2019;21(4):325-343.

17 Austin G, Fisher S, Dickson D, Anderson D, Richardson S. The significance of the extracellular matrix in intracranial aneurysms. Ann Clin Lab Sci. 1993 Ma;23(2):97-105.

18 McLaughlin N, Bojanowski MW. Early surgery-related complications after aneurysm clip placement: an analysis of causes and patient outcomes. J Neurosurg. 2004;101(4):600-606.

19 Lee S, Kim IK, Ahn JS, *et al*. Deficiency of endothelium-specific transcription factor Sox17 induces intracranial aneurysm. Circulation. 2015;131(11):995-1005.

20 Sathyan S, Koshy LV, Srinivas L, *et al*. Pathogenesis of intracranial aneurysm is mediated by proinflammatory cytokine TNFA and IFNG and through stochastic regulation of IL10 and TGFB1 by comorbid factors. J Neuroinflammation. 2015;12:135.

21 Teunissen L, Rinkel G, Algra A, van Gijn. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. Stroke. 1996;27(3):544-549.

22 Houlden H, Werring DJ, Alg VS, Sofat R. Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals. Neurology. 2013;80(23):2154-2165.

23 Knekt P, Reunanen A, Aho K, *et al*. Risk factors for subarachnoid hemorrhage in a longitudinal population study. J Clin Epidemiol. 1991;44(9):933-939.

24 Raps EC, Rogers JD, Galetta SL, *et al*. The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. Arch Neurol. 199;50(3):265-268.

25 Leppa JM, Paunio M, Virtamo J, *et al*. Alcohol Consumption and Stroke Incidence in Male Smokers. Circulation v. 1999;41: 1209-1214.

26 Huston J 3rd, Nichols DA, Luetmer PH, *et al*. Blinded prospective evaluation of sensitivity of MR angiography to known intracranial aneurysms: importance of aneurysm size. AJNR Am J Neuroradiol. 1994;15(9):1607-14.

27 Friedman JA, Piepgras DG, Pichelmann MA, Hansen KK, Brown RD Jr, Wiebers DO. Small cerebral aneurysms presenting with symptoms other than rupture. Neurology. 2001;57(7):1212-1216.

28 Schievink WI. Intracranial Aneurysms. N Engl J Med. 1997;336(1):28-40.

29 Prokop M. Princípios de angiografia por tomografia computadorizada. In: Rubin GD, Rofsky NM, eds. Angiografia por TC e RM. Avaliação vascular abrangente. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 3-44.

30 Korosec FR. Princípios de angiografia por ressonância magnética. In: Rubin GD, Rofsky NM, eds. Angiografia por TC e RM. Avaliação vascular abrangente. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 45-73.

31 Mayberg MR, Winn, R. The history of neurosurgical technique. Neurosurgery Clinics of North America. Philadelphia: Saunders. 2001. p.1-228.

32 Andrade GC; Teixeira P; Alves HFP, *et al*. Cerebral aneurysms diagnosis by three-dimensional CT angiography. Arq de Neurops. 2003;61(1):74-78.

33 Earnest F 4th, Forbes G, Sandok BA, Piepgras DG, Faust RJ, Ilstrup DM, Arndt LJ. Complications of cerebral angiography: prospective assessment of risk. AJR Am J Roentgenol. 1984;142(2):247-253.

34 van Gelder JM. Computed tomographic angiography for detecting cerebral aneurysms: implications of aneurysm size distribution for the sensitivity, specificity, and likelihood ratios. Neurosurgery. 2003;53(3):597-605.

35 Rochester M, Wiebers D, Whisnant JP, Meissner I. Unruptures intracranial aneurysms - risk of rupture and risks of surgical intervention. N Engl J Med. 1998;339(24):1725-1733.

36 Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, *et al*. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. Lancet. 2003;362(9378):103-110.

37 Kuhn, T. The Structure of Scientific Revolutions. 1ª edição. Chicago: University of Chicago Press; 1962.

38 Brinjikji W, Murad MH, Lanzino G, Cloft HJ, Kallmes DF. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a meta-analysis. Stroke. 2013;44(2):442-447.

39 Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, *et al*. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association. Stroke. 2012;43(6):1711-1737.

40 Tang G, Cawley CM, Dion JE, Barrow DL. Intraoperative angiography during aneurysm surgery: a prospective evaluation of efficacy. J Neurosurg. 2002;96(6):993-999.

41 Chiang VL, Gailloud P, Murphy KJ, Rigamonti D, Tamargo RJ. Routine intraoperative angiography during aneurysm surgery. J Neurosurg. 2002;96(6):988-992.

42 Klopfenstein JD, Spetzler RF, Kim LJ, *et al*. Comparison of routine and selective use of intraoperative angiography during aneurysm surgery: a prospective assessment. J Neurosurg. 2004;100(2):230-235.

43 Kumar R, Friedman JA. Intraoperative angiography during cerebral aneurysm surgery. Neurocrit Care. 2009;11(2):299-302.

44 Andrews RJ, Bringas JR. A review of brain retraction and recommendations for minimizing intraoperative brain injury. Neurosurgery. 1993;33(6):1052-1063.

45 Samson D, Batjer HH, Bowman G, *et al*. A clinical study of the parameters and effects of temporary arterial occlusion in the management of intracranial aneurysms. Neurosurgery. 1994;34(1):22-28.

46 Fridriksson S, Säveland H, Jakobsson KE, *et al*. Intraoperative complications in aneurysm surgery: a prospective national study. J Neurosurg. 2002;96(3):515-522.

47 Elijovich L, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler G, Giannotta S, Johnston SC; Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) Investigators. Predictors and outcomes of intraprocedural rupture in patients treated for ruptured intracranial aneurysms: the CARAT study. Stroke. 2008;39(5):1501-1506.

48 McLaughlin N, Bojanowski MW. Early surgery-related complications after aneurysm clip placement: an analysis of causes and patient outcomes. J Neurosurg. 2004;101(4):600-606.

49 Wiebers DO, Torres VE. Screening for unrupted intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic disease. N Engl J Med. 1992;327:953-955. v. 327, 953-955, 1992.

50 Héman LM, Jongen LM, van der Worp HB, Rinkel GJ, Hendrikse J. Incidental intracranial aneurysms in patients with internal carotid artery stenosis: a CT angiography study and a metaanalysis. Stroke. 2009;40(4):1341-1346.

51 Schoenen J, Sándor PS. Headache with focal neurological signs or symptoms: a complicated differential diagnosis. Lancet Neurol. 2004;3(4):237-245.

52 Tatter SB, Crowell RM, Ogilvy CS. Aneurysmal and microaneurysmal “angiogram-negative” subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1995;37(1):48-55.

53 Hurley T, Balandrin J. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: Review of the literature. Neurosurgery. 1997;40(4):885.

54 Caplan LR. Dissections of brain-supplying arteries. Nat Clin Pract Neurol. 2008;4(1):34-42.

# CAPÍTULO 23

# MALFORMAÇÕES ARTERIOVENOSAS CEREBRAIS

**Marco Antonio Stefani**

**Apio Claudio Martins Antunes**

**Lucas Scotta Cabral**

**Eduarda Tanus Stefani**

## INTRODUÇÃO

As malformações arteriovenosas (MAV) ou angiomas arteriovenosos são alterações vasculares caracterizadas pela drenagem anormal e precoce de uma artéria em direção ao seu efluente venoso sem o intermédio de um leito capilar diferenciado e, por conseguinte, pelas alterações morfoestruturais decorrentes do remodelamento vascular adaptativos à anomalia[1,2]. Elas podem estar localizadas na cavidade craniana (MAV cerebrais) ou raquidiana (MAV espinhais), tendo características clínicas, prognósticas e terapêuticas específicas. Tipicamente, existe um enovelado de vasos sanguíneos com canais venosos dilatados e de paredes espessadas, algumas vezes calcificadas. Microscopicamente, os vasos variam de artérias e veias bem caracterizadas até estruturas de paredes espessadas ou finas. Ainda se encontram espessamentos hialinizados das camadas íntima e muscular projetados na luz dos vasos. As leptomeninges que os recobrem frequentemente possuem áreas de espessamento e opacificação. Existe parênquima nervoso geralmente degenerado entre os vasos emaranhados. A continuidade do fluxo arterial em direção à drenagem venosa se faz por intermédio de uma coleção de canais vasculares pouco diferenciados conhecidos como *nidus* ou nicho. A angioarquitetura malformativa frequentemente se associa a anormalidades hemodinâmicas, em especial ao aumento de pressão do sistema venoso, a ponto de ocasionar diversos comprometimentos do sistema nervoso.

## EPIDEMIOLOGIA

Estima-se atualmente que a incidência de MAV cerebrais nos Estados Unidos seja em torno de 1,3/100.000 hab/ano[3] e, extrapolando esses dados a números brasileiros, aproximadamente 2.700 novos casos de MAV cerebrais seriam diagnosticados por ano no Brasil. Paradoxalmente, dados do Sistema DATASUS apontam para apenas cerca de 600 internações para tratamento dessa condição pelo sistema único de saúde por ano, na maioria das vezes de embolização, com custo estimado em 5 milhões de reais ao ano e taxas de mortalidade entre 1 a 10% dependendo da modalidade.

Um estudo na população escocesa estimou uma prevalência de 10 a 18 casos por 100.000 indivíduos, que no Brasil representaria cerca de 20 a 30 mil casos entre pacientes com malformações rotas e não rotas diagnosticadas[4]. Por outro lado, considerando-se a prevalência em achados de ressonância magnética (RM), chega-se a uma estimativa de 0,05% de casos, cerca de 105 mil casos no Brasil para uma população estimada de 209.000.000 habitantes em 2020. Não existem dados populacionais completos no Brasil e a desproporção entre prevalência estimada e casos efetivamente tratados no Brasil pode revelar que existe um baixo acesso a meios de diagnóstico e tratamento pela população afetada.

A patogênese da MAV e os mecanismos que levam à hemorragia intracraniana não são bem conhecidos. As MAV podem manifestar-se clinicamente em qualquer

período da vida, porém na maioria das vezes se apresentam entre a segunda e a quarta década de vida. No estudo cooperativo de aneurismas cerebrais e hemorragia subaracnoidea, 44% dos casos situavam-se entre os 20 e os 40 anos e 31% entre os 40 e os 60 anos. Cerca de 54% das MAV que sangraram ocorreram em pacientes de até 30 anos de idade[5]. Na maioria dos estudos não existe uma diferença significativa entre a incidência de MAV relacionada a gênero.

## FISIOPATOLOGIA

O ensinamento clássico de que a maioria das MAV são entidades congênitas[6] – que "aparecem durante o desenvolvimento fetal entre a 4ª e a 8ª semanas de vida" – tem sido ativamente questionado nos últimos anos. Esse dogma é diretamente contra-argumentado pelos seguintes fatos: as MAV incomumente são identificadas no feto, raros são os pacientes que possuem história familiar positiva para essa doença, o fenótipo visto em adultos difere substancialmente do visto na infância e as lesões típicas podem ser induzidas através de trauma tecidual[7]. Apesar dos indicativos de anormalidades de falha de regressão nas veias durais-piais na fase embrionária[8] e no desenvolvimento capilar[9,10], eles são insuficientes para explicar a grande variabilidade e a cronologia da anormalidade observada *in vivo*. Ainda, evidências clínicas atestam tanto a regressão como a progressão espontânea das lesões[11]. Portanto, modernamente favorece-se a hipótese de que o desenvolvimento da MAV seja um processo multifatorial e dinâmico, quando um ou mais fatores de iniciação interajam ativamente com fatores de progressão da dismorfogênese vascular[12].

Os estudos da ocorrência de MAV em síndromes genéticas como a telangiectasia hemorrágica hereditária, associado ao avanço das técnicas de biologia molecular e epigenética, forneceram importantes indicativos das vias que podem influenciar na iniciação ou progressão das MAV. É biologicamente plausível que a progressão das MAV corresponda ao fenótipo molecular de ativação angiogenética mediada pelas vias do TFG-β através da expressão de SMAD[13] (Figura 1). Da mesma forma, estudos análogos forneceram indícios que o fenômeno de ruptura da malformação trata-se de processo inflamatório mediado em nível molecular, analogamente complexo, mas não necessariamente dependente das vias de angiogênese (Tabela 1). Apesar da caracterização de grande número de entidades fisiopatológicas candidatas a explicar a complexa fisiopatologia das MAV, a relevância dessas alterações nas entidades esporádicas é objeto de estudo e não está bem esclarecida neste momento[14].

As MAV são locais de inflamação ativa. Citocinas inflamatórias, incluindo o TNF e algumas interleucinas, são potentes estimuladores tanto da angiogênese quanto da quebra da barreira hematoencefálica. Elas podem contribuir para a progressão da lesão e para ruptura.

Apesar de vários estudos sugerirem associações de polimorfismos genéticos únicos com MAV ou com risco de ruptura de MAV[15], não foi possível identificar essas associações em um estudo *genoma wide* colaborativo[16]. Recentemente, mutações somáticas ativadoras no KRAS (um membro da via de sinalização MAPK-ERK) foram identificadas no tecido da lesão de casos de MAV esporádicas, sugerindo fortemente um mecanismo somático subjacente para a formação de MAV. A via de sinalização da MAPK desempenha um papel central na angiogênese. Vários estudos relataram que mutações somáticas em vários genes da MAPK estão associadas a outras anomalias vasculares. Duas mutações somáticas recorrentes ativadoras do KRAS (p.G12D e p.G12V) foram identificadas em lesões MAV. No entanto, essas mutações foram identificadas apenas em um subconjunto de pacientes com MAV, sugerindo que em mutações somáticas em outra via MAPK, os genes também podem contribuir para a etiologia da MAV. Embora as mutações somáticas do KRAS identificadas tenham baixa representação alélica (<4%), os modelos animais sugerem que a proporção de células

mutantes em uma lesão pode estar associada com a gravidade fenotípica. Assim, estudos subsequentes para identificar e replicar com precisão as mutações somáticas em outros genes da via MAPK e avaliar a relação entre carga alélica e fenótipo clínico serão importantes para entender como essas mutações levam à formação de MAV e/ou hemorragia e para avaliar a via MAPK como um novo alvo terapêutico[17].

## ANGIOARQUITETURA NO TRATAMENTO DA MAV

### Tamanho

Segundo Steinmeier[18], o tamanho da MAV é o principal fator preditivo do resultado do tratamento da MAV. Este fator influencia diretamente os diversos esquemas utilizados para classificação das MAV, como o Spetzler e Martin[19].

A associação entre tamanho da MAV e apresentação clínica com hemorragia foi sugerida e ainda é tema de debate na literatura, em geral associando o maior tamanho com maior risco[20]. A maioria dos estudos prévios utilizaram características presentes no evento da hemorragia inicial, na apresentação clínica, extrapolando estas variáveis como fatores de risco. A apresentação inicial, no entanto, representa apenas um momento da história natural da doença, não podendo ser utilizada para análise de risco ou fatores preditivos. Para cada MAV pequena que sangra, por exemplo, deverão existir outras muitas que permanecerão assintomáticas durante toda a vida do indivíduo. Em uma análise de uma coorte prospectiva de MAV não-rotas e não tratadas, o grau da escala Spetzler e Martin (que é fortemente influenciado pelo tamanho) não foi associado a risco subsequente de hemorragia[21].

### Localização

Numa série grande de 453 casos, relatada no estudo cooperativo de aneurismas cerebrais e hemorragia subaracnoidea[5], foram encontradas MAV em ambos os lados do encéfalo com igual frequência e a localização supratentorial das MAV foi predominante na maioria das séries estudadas, variando em torno de 90%.

Na análise da história natural em busca de fatores associados a risco de hemorragia, a localização profunda tem sido implicada com maior risco de hemorragia em estudos prospectivos[20,22].

### Drenagem Venosa

A associação entre drenagem venosa profunda com maior incidência de apresentação hemorrágica tem sido sugerida, porém estudos prospectivos não conseguiram demonstrar essa associação[20,22]. A presença de drenagem venosa profunda é um componente da escala de Spetzler e Martin e, conjuntamente com tamanho e eloquência, também não determinou risco aumentado de desfechos desfavoráveis no curso clínico de uma coorte prospectiva da MAV não-rotas e não tratadas[21].

A presença de outras características do lado venoso, que frequentemente são encontradas em casos com apresentação hemorrágica, como estenoses ou ectasias, ainda necessita de estudos prospectivos para comprovação de relação com risco aumentado de hemorragia.

### Aneurismas associados a MAV

A sobrecarga hemodinâmica que as MAV provocam nos seus vasos arteriais nutridores predispõe à formação e crescimento de aneurismas. A elevada presença de aneurismas nos ramos principais das MAV, comparada com as localizações habituais relatadas na população em geral sem MAV foi percebida por Okamoto *et al.*,[23] e os aneurismas associados a MAV podem ser agrupados em aneurismas pré-nidais, intranidais e remotos. Cunha e Sa *et al.*,[24] classificaram estes aneurismas em cinco subtipos, sendo o primeiro (tipo I) proximal em um vaso aferente maior ipsilateral à MAV; o segundo (tipo IA) num vaso grande proximal contralateral; o terceiro (tipo II) num vaso superficial distal nutrindo a MAV; o quarto (tipo III) num vaso profundo (proximal ou distal) nutrindo a MAV; e o quinto (tipo IV) em vaso não relacionado à MAV. Na sua série de 400

pacientes, encontraram uma incidência de 10% de aneurismas associados. Em uma série prospectiva houve um aumento do risco de hemorragia[25], com uma incidência de sangramento de 9,8%/ano na história natural de pacientes não tratados com aneurismas intranidais.

## QUADRO CLÍNICO

Pacientes com MAV podem permanecer assintomáticos ou sofrer crises epilépticas, déficits neurológicos focais ou hemorragia intracraniana (HIC). A última é a complicação mais temida e a principal razão para tratar uma MAV. No geral, as MAV representam 25% dos acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos em adultos <50 anos, de 8 a 40% dos pacientes com MAV morrem ou permanecem comprometidos funcionalmente dentro de um ano após a hemorragia intracerebral.

Até há pouco tempo, apenas raramente uma MAV não rota era diagnosticada durante uma investigação angiográfica para cefaleia ou epilepsia. A hipótese de que a hemorragia por MAV é um acontecimento de frequência equiparável à hemorragia por aneurisma cerebral – cerca de 3% ao ano – pode ter sido estabelecida na época em que tais casos se manifestavam, na maioria das vezes, por uma hemorragia cerebral declarada e o único método diagnóstico era a angiografia. No geral, as MAV são responsáveis por 25% dos acidentes vasculares encefálicos (AVEs) hemorrágicos em adultos <50 anos e até 40% dos pacientes com MAV morrem ou permanecem funcionalmente prejudicados dentro de um ano após a HIC. As MAVs cerebrais são uma das principais causas de hemorragia intracraniana em pessoas mais jovens.

A causa mais comum de apresentação na maioria das séries foi a hemorragia, variando de 52 a 72%. Cerca de 1% dos acidentes vasculares encefálicos são causados por angiomas. O primeiro episódio de hemorragia é fatal em 6 a 13,6% dos casos. A maioria dos estudos posiciona a taxa anual de sangramento por MAV cerebrais de forma linear, em torno de 2 a 4%[26-28], embora Fults e Kelly tenham encontrado taxas maiores de ressangramento nos primeiros 5 anos (17,9%), declinando a 3% após[29]. Segundo estes mesmos autores existe cerca de 13,6% de chance de o paciente morrer na primeira hemorragia e 20,7% em caso de ressangramento e, no caso de MAV em fossa posterior, menos da metade dos pacientes sobreviveu à primeira hemorragia.

Brown *et al.*,[22] encontraram um risco de hemorragia de 2,2% ao ano, com um risco de mortalidade após hemorragia de 29% e morbidade severa (déficit neurológico incapacitante) em 23% dos sobreviventes.

Ondra *et al.*,[30] realizaram um estudo combinado de casos com e sem hemorragia prévia com seguimento de 24 anos de uma série de 166 pacientes sintomáticos não operados que demonstrou um índice de sangramento de 4% ao ano, com mortalidade de 1% ao ano. As taxas de hemorragia permaneceram constantes durante todo o período de seguimento.

Analisando apenas o grupo de MAV que não apresentou sangramento prévio, alguns autores sugerem que estes casos teriam um menor risco de complicações[31], em torno de 1%, gerando a fundamentação teórica para a realização do único ensaio clínico randomizado para MAV não-rotas[28]. Neste estudo prospectivo, a taxa de sangramento foi de 2,2% ao ano, similar aos estudos prévios.

As crises epilépticas foram as formas iniciais de apresentação mais comuns além da hemorragia, variando de 15% a 32%[29,32]. A cefaleia que acompanha as MAV não associada a eventos hemorrágicos pode ser unilateral, bilateral, tipo enxaqueca, periódica ou constante e varia de 1 a 24% dos casos. Esta dor pode resultar da dilatação dos vasos aferentes e das veias de drenagem adjacentes à dura-máter, especialmente na região da tenda do cerebelo.

Os déficits neurológicos ocorrem por diminuição da perfusão do tecido nervoso ocasionado pelo fenômeno de "roubo" da circulação pela MAV,

por hipertensão venosa ou pela combinação de ambos. A sua ocorrência varia de 2,3% a 7% e o sinal neurológico predominante relatado foi a hemiparesia, seguida de déficits visuais. Menos frequentemente ocorreram demência e edema de papila.

### MAV na gestação e puerpério

Existe ainda uma grande controvérsia a respeito do risco de hemorragia de MAV associado à gestação. Em uma série de pacientes do sexo feminino com MAV, acompanhadas durante a gestação e puerpério, ocorreu uma taxa anual calculada de 5,7% de hemorragia, contra 1,3% nas mulheres sem gestação[33]. Para as pacientes portadoras de MAV, acredita-se que não há aumento do número de casos com hemorragia cerebral condicionado pelo esforço envolvido durante o parto vaginal[34], e o tratamento da MAV durante a gestação não parece estar associado a piores desfechos maternos ou fetais[35].

## DIAGNÓSTICO

A classificação mais empregada hoje para caracterização das MAV é a descrita por Spetzler e Martin, em 1986[19], ilustrada na Tabela 2: Esta classificação foi inicialmente proposta para tentar prever o risco individual de morbidade e mortalidade cirúrgica baseando-se em três características da malformação: tamanho, eloquência do local onde estaria sitiada a MAV e tipo de drenagem venosa (se profunda ou superficial). Esta classificação vem sendo empregada de forma generalizada para categorizar as MAV dada a facilidade de seu uso e a correlação com prognóstico e diversos estudos validaram a classificação quanto à sua acurácia em relação aos resultados de diferentes modalidades de tratamento.

Outras tentativas de classificação surgiram, algumas mais complexas como a proposta por Lawton *et al.*,[36], da Universidade de São Francisco, que adicionou as variáveis idade, apresentação hemorrágica prévia e tipo de *nidus* (difuso ou compacto). No caminho inverso, Spetzler e Ponce simplificaram a classificação Spetzler e Martin em apenas três categorias, sendo: (A) feita por tipos I e II da classificação antiga; (B) pelo tipo III; e (C) pelos tipos IV e V[37]. Essa classificação é mais simples e vem sendo universalmente aceita, bem correlacionada com desfechos após tratamento (Tabela 2).

## CONDUTA

O manejo das MAV continua a representar um dilema desafiador para os médicos, uma vez que são difíceis e caras de tratar e podem causar morbidade e mortalidade significativas. As estratégias de tratamento para as MAV têm sido discutidas há muitos anos e atualmente a maioria dos centros, após a publicação do estudo ARUBA, em 2014, determina a conduta dependendo da presença ou não de apresentação hemorrágica.

Frente a um paciente com diagnóstico de MAV encefálica não-rota pode-se optar por apenas observar o curso clínico da doença, tratando situações secundárias como a epilepsia e a cefaleia, considerando um risco de mais de três vezes de morte ou acidente vascular encefálico em pacientes tratados de forma invasiva comparados com os manejados conservadoramente[27]. Em geral, na maioria dos centros o tratamento da MAV sem sangramento prévio (com ou sem outros sintomas) é conservador.

Para as MAV com história de sangramento, o tratamento para erradicação total deve ser o objetivo. Isso é recomendável para os tipos Spetzler e Ponce A e B, sendo questionável para o tipo C dada a grande possibilidade de desfechos desfavoráveis piores que o curso clínico.

Objetivando-se o tratamento específico da MAV, podem ser utilizadas três modalidades: cirurgia, radiocirurgia e embolização, além da combinação delas, como por exemplo, a embolização pré-cirúrgica e pré-radioterapia. Estes tratamentos

também podem ser empregados para a redução do tamanho da MAV, obtendo uma eliminação parcial do angioma. Sabe-se, porém, que somente a cura completa da MAV oferece a eliminação do risco de ruptura e que as MAV parcialmente tratadas tem história natural igual às nunca tratadas[20].

A combinação dos tipos de tratamento, aos poucos, vai compondo uma árvore de decisão que permite ao neurocirurgião vislumbrar os diferentes cenários de manejo terapêutico, inclusive o conservador. Este tipo de abordagem, embora traga uma expectativa de decisões terapêuticas mais objetivas, esbarra no grande número de variáveis presentes nesta doença. Muito cuidado deve ser tomado na interpretação dos dados, principalmente quando se relacionam a opções de tratamento. Não se conhece bem a história natural das MAV para afirmar que se comportam como um grupo homogêneo. Além disso, esta abordagem pressupõe os números de morbidade e mortalidade de tratamento relatados na literatura, muitas vezes difíceis de serem reproduzidos pela comunidade neurocirúrgica em geral. Num raciocínio assim, os neurocirurgiões farão previsões aos pacientes baseados em resultados obtidos em centros neurocirúrgicos de excelência, esquecendo que as taxas de morbi-mortalidade oferecidas nas condições locais poderão ser mais elevadas. A impossibilidade de alcançar os índices de morbi-mortalidade iguais aos pressupostos invalida completamente a aplicação do modelo.

Em um estudo interessante, Nussbaum *et al*.,[38] fizeram uma análise de custo-efetividade do tratamento cirúrgico das MAV. Este estudo também se baseou em alguns pressupostos que representavam resultados bem estabelecidos na literatura mundial e comparou o tratamento cirúrgico com terapia conservadora e radiocirurgia em termos de custo-efetividade. O custo estimado de cura das MAV tratadas conservadoramente é de $33.137,64 dólares americanos por paciente em toda a sua vida. O mesmo custo para tratamento cirúrgico chega a $37.484,47 dólares americanos e da radiocirurgia de MAV menores que 3 cm vai a $32.137,77 dólares americanos. Chama a atenção neste estudo que, utilizando os mesmos casos de MAV pequenas “operáveis”, a cirurgia foi melhor em termos de custo, melhorando ainda mais quando considerados os resultados cirúrgicos obtidos por neurocirurgiões de grandes centros especializados.

Com o aumento de estudos prospectivos sobre a história natural e tratamento das MAV poderão surgir ferramentas estatísticas mais poderosas para a formulação de decisões. O conhecimento do comportamento dos diferentes subgrupos formados por fatores específicos da MAV (como tamanho, localização e angioarquitetura) determinarão um maior grau de confiança nas ferramentas estatísticas.

## CIRURGIA

As técnicas cirúrgicas classicamente empregadas para o tratamento das MAV consistiam inicialmente de ligadura proximal de grandes vasos, ligadura dos vasos aferentes da MAV ou ressecção da MAV, de acordo com a possibilidade. A ligadura de vasos proximais está hoje em desuso, pois prontamente um novo sistema de suplência arterial se estabelece com base nas anastomoses do polígono de Willis, porém pode utilizar do fechamento proximal seletivo de alguns vasos aferentes diretos da MAV em técnicas endovasculares feitas por neurorradiologistas intervencionistas.

Alguns aspectos da arquitetura vascular da MAV complicam o tratamento, como a presença de um *nidus* compacto ou difuso, como aferentes profundos dilatados (artérias coroideias e estriadas), acentuada drenagem venosa e a relação da MAV com artérias importantes, idade, tamanho e localização[39].

Os resultados do tratamento cirúrgico das malformações arteriovenosas cerebrais modificaram-se muito nos últimos relatos em relação às primeiras séries, especialmente com o uso do microscópio cirúrgico e da coagulação bipolar. Atualmente temos uma melhor seleção de casos, melhora das técnicas de diagnóstico e melhor manejo perioperatório e na maioria das séries revisada os dados de mortalidade

operatória para os tipos Spetzler e Ponce A e B variam de 2 a 21%, com melhores resultados no grupo pediátrico[40–42]. A morbidade também varia de acordo com os estudos de 11 a 28%.

Baseados em experimentos num modelo animal, Spetzler *et al.*[43] postularam que o leito vascular de um hemisfério cronicamente hipoperfundido perde a resposta auto-reguladora às mudanças da pressão de perfusão após o fechamento abrupto da comunicação arteriovenosa. A restauração da perfusão normal na microcirculação cronicamente dilatada permite a transmissão de uma pressão de perfusão não regulada ao leito capilar. Como conseqüência ocorre o extravasamento de plasma e eritrócitos, com formação de edema vasogênico e diapedese. Este fenômeno foi chamado de "*normal perfusion pressure breakthrough*". A existência desta situação tem sido questionada e não foi identificada em um estudo pesquisando alterações no mecanismo de autoregulação da pressão cerebral após 28 procedimentos de ressecção de MAV utilizando o método de medida do fluxo sanguíneo cerebral com xenônio-133[44].

## EMBOLIZAÇÃO

Os benefícios da embolização de uma MAV são a oclusão do nicho da MAV – reduzindo o seu fluxo sanguíneo e enchimento – facilitando a remoção da MAV, a redução gradual no número e no tamanho das comunicações arteriovenosas (na tentativa de evitar problemas relacionados à perfusão), uma melhor definição do nicho pela diminuição do tamanho da lesão e finalmente pela interrupção dos aferentes profundos, como as artérias coroideias e estriadas, além da obliteração de aneurismas que podem estar relacionados a estes vasos. Da mesma forma, o emprego de embolização seria mais útil como uma etapa preliminar à cirurgia em casos onde o acesso a vasos nutridores principais esteja difícil. Em casos de deterioração neurológica progressiva nas grandes MAVs, a embolização também seria uma alternativa. Deve ponderar-se, no entanto, que as MAV com máximo benefício pela embolização são frequentemente aquelas que têm um melhor resultado cirúrgico.

Os primeiros agentes empregados na embolização de MAV foram as microesferas, funcionando como agentes embólicos e levadas na corrente sanguínea até as malformações conduzidas pelo fluxo aumentado. Esta técnica teve um grande índice de insucessos, com complicações neurológicas frequentes e incapacidade de reduzir o tamanho do nicho da MAV. Da mesma forma, o uso de balões para provocar oclusão dos vasos aferentes das MAV não obteve sucesso· As taxas de sucesso com a embolização como única forma de tratamento são bem menores, habitualmente menos de 4%, com o uso de outros materiais como partículas, balões e micromolas e muito frequentemente ocorre a recanalização da MAV.

Todas as técnicas modernas de embolização de MAVs partem do princípio de seletividade dos vasos de interesse e do microcateterismo superseletivo das estruturas a serem embolizadas. A preferência é pela via percutânea endovascular, por sua simplicidade e segurança, mas em casos específicos são necessários acesso cirúrgico aberto às estruturas ou mesmo punções guiadas por imagem a distância. Apesar da existência de microcateteres e técnicas variadas de fluxo, todas as abordagens ocorrem através da via arterial, da via venosa, ou de ambas as vias e através dos microcateteres são empregados subsequentemente os materiais embólicos. Modernamente, os materiais embólicos são líquidos e dividem-se em adesivos e coesivos.

Com o desenvolvimento de microcateteres, a navegação endovascular começou a ser feita com maior sucesso e outros agentes passaram a ser empregados, como o isobutil-2 cianoacrilato (IBCA), partículas de polivinil álcool, seda e micromolas metálicas, embora um grande número de complicações tenha sido relatado com estas técnicas. A introdução do N-butil cianoacrilato (NBCA) substituiu o uso do IBCA, sendo empregado em larga escala. Ao contato com os íons da

corrente sanguínea, desencadeiam uma reação de polimerização e solidificação que libera calor. A taxa de polimerização pode ser ajustada através da diluição desta substância com solventes, como o lipiodol e o ácido acético glacial, entre outros.

O controle da injeção e da polimerização do NBCA é difícil, sendo comum a passagem deste agente ao lado venoso da MAV, efeito esse indesejável. Complicações sistêmicas pela passagem da cola para a circulação sistêmica, especialmente a pulmonar, já foram relatadas. Também existem relatos de retenção de cateteres colados em vasos sanguíneos de MAV, com conseqüências. As taxas de cura relatadas na literatura quando a embolização é empregada isoladamente com N-butil-cianoacrilato variam de 13 a 15%. É comum a necessidade de várias sessões de embolização para obtenção do resultado desejado, sendo que a maioria é submetida a uma ou duas sessões.

Na década de 90, surgiram os copolímeros de etileno vinil álcool (EvOH). Sua diluição é feita em um solvente específico – o dimetilsulfóxido (DMSO). Esses compostos apresentam natureza "coesiva", ao invés de adesiva. Sua progressão no sistema não apresenta o efeito de polimerização e cristalização observada com o cianoacrilato. A penetração do líquido se faz de forma mais completa através de camadas laminantes, a exemplo da progressão de um manto de lava. Ainda, a presença de uma pequena quantidade de refluxo do material embólico proximalmente à extremidade do microcateter faz parte da técnica e ajuda na progressão distal do material. Por todos esses motivos verifica-se, então, uma maior taxa de embolizações completas e um significativo maior tempo para o manejo do microcateter (em teoria, infinito) sem retenção. Recentemente, foram disponibilizadas comercialmente novas concentrações desse material e formulações sem necessidade de agitação ou com os problemas de radiopacidade inerentes ao tântalo.

Em relação às indicações, as modalidades de tratamento endovascular podem ter intenção neoadjuvante ou adjuvante, curativa primária ou paliativa. A indicação historicamente mais frequente do tratamento endovascular de MAV, especialmente fora de centros europeus, é como parte de uma estratégia multimodal de tratamento. Assim, a embolização é utilizada como uma estratégia pré-operatória ou pré-radiocirúrgica no sentido de facilitar, ou mesmo tornar possível, o procedimento subsequente. Nesta indicação, é mais comum ter como objetivo redução do volume nidal ou obliteração de componentes específicos da malformação que possam apresentar dificuldade durante a abordagem subsequente. O exemplo mais evidente é à abordagem direcionada (*targeted*) à obliteração exclusiva de um aneurisma nidal, ou uma fístula de alto fluxo, sem intenção deliberada de oclusão nidal completa. Idealmente, a embolização pré-ressecção deveria ser indicada quando: 1) a equipe entende que os riscos combinados dos procedimentos não excede o risco da cirurgia sem embolização; 2) se espera eliminar alguma característica anatômica de alto risco para a abordagem cirúrgica, como um pseudoaneurisma ou uma veia ectásica profunda de difícil manuseio; e 3) se antevê reduções expressivas no volume nidal idealmente acima de 75%, mas não inferior a 50%. No que tange à neoadjuvância à radiocirurgia, a embolização é controversa, pois pode piorar a eficácia do método radioablativo. Isso é especialmente verdadeiro nos casos em que se induz à compartimentalização nidal após a embolização (ou seja, criam-se alvos adicionais para a radiocirurgia). Por fim, quando a abordagem primária é a cirurgia ou a radiocirurgia, os métodos endovasculares podem ser utilizados de forma adjuvante. Nesse caso, o objetivo é a obliteração de resíduos da malformação que, por motivos variados, poderiam ser considerados de difícil abordagem ou intratáveis pelos demais métodos.

Recentemente, tem existido interesse crescente na embolização curativa primária de malformações arteriovenosas cerebrais. Para a obtenção desta finalidade, se faz necessária a desvascularização completa do leito nidal, idealmente com a desconexão do *nidus* com o leito venoso. A decorrência lógica do entendimento

desse requerimento é que, haja vista à diversidade angioarquitetural das MAV, existirão grupos de lesões nos quais essa abordagem é factível e outros onde a chance de sucesso é pequena. Analogamente às escalas específicas para a abordagem cirúrgica e radiocirúrgica, Lopes *et al.* [45] desenvolveram o escore AVMES estudando como fatores que influenciam na chance de cura endovascular, o tamanho do *nidus*, o número de pedículos vasculares, o número de veias de drenagem e a eloquência vascular do território. Apesar de ainda carecer de maior validação prospectiva, essa ferramenta fornece em dados quantitativos a probabilidade de cura e de cura sem complicações e corresponde aos resultados encontrados na prática clínica. Para grupos de pacientes com características angioarquiteturais específicas e com uso de dispositivos modernos, as taxas de obliteração a longo prazo chegam a 96% com taxas de complicações maiores pequenas, mas em cenários mais pragmáticos no mundo real, com pacientes menos selecionados e em estudos prospectivos, foi observada taxa média de erradicação de 52% em 50 meses se considerado o braço endovascular do estudo ARUBA[27].

Por fim, as técnicas endovasculares ainda podem ser utilizadas de forma paliativa em pacientes de outra forma considerados “intratáveis” por outras modalidades ou com recidivas não passíveis de reabordagem (sem acesso cirúrgico ou sem dose adicional de radiação disponível). A lógica que guia essa abordagem é a modulação da fisiologia vascular, como por exemplo, obliteração de um componente fistuloso que levaria a fenômeno de roubo ou edema cerebral.

Em suma, a segurança do tratamento endovascular das malformações arteriovenosas teve avanços significativos nas últimas décadas, mas ainda merece especial atenção quando a modalidade é considerada. De forma geral, espera-se que em torno de 7% dos pacientes experimentem efeitos adversos dessa terapia, que mais comumente são periprocedimento. Em uma revisão sistemática de 2425 pacientes tratados pela via endovascular foram relatadas taxas de morbidade neurológica permanente de 2 a 14% e mortalidade variando entre 1 a 3,7% [46]. A causa mais comum de morbidade relatada foi hemorragia intracraniana, seja pela perfusão de vasos pela microguia ou microcateter, ou pelas mudanças de fisiologia vascular induzidas pela embolização (obstrução da via de saída venosa e *normal pressure perfusion breakthrough*). Ainda, existe sempre o risco de complicações isquêmicas pela presença do corpo estranho intravascular, pela embolização de estruturas não alvo em passagem, e as complicações de acesso vascular. A embolização neoadjuvante é um procedimento com morbidade e mortalidade significativas, devendo apenas ser empregada quando a soma destes riscos com o do procedimento subsequente for menor que o uso do procedimento isolado.

## RADIOTERAPIA

Estima-se que o período de latência entre o tratamento radioterápico e a cura seja de 1 a 2 anos [47]. Os estudos que utilizaram o LINAC (acelerador linear) para o tratamento das MAV classicamente relatam demonstração angiográfica de cura em 40 a 50% dos casos após um ano e 80% a 90% dos casos em dois anos[48].

A incidência de complicações da radiocirurgia varia de 1% a 10% em lesões pequenas e estes resultados são comparáveis com os resultados obtidos com outras técnicas como *gamma knife e cyberknife*.

Lundsford *et al.,*[49] apresentaram uma série de 227 casos de MAV tratadas com *gamma knife*, em Pittsburg, e obteve uma taxa de cura de 100% em MAVs com menos de 1 $cm^3$, 85% naquelas entre 1 e 4 $cm^3$ e 58% nas de 4 a 10 $cm^3$. Essa relação de tamanho e taxa de cura se mantém similar até hoje em estudos recentes[50].

## CONCLUSÃO

Os dados publicados disponíveis atualmente, tanto sobre o tratamento conservador quanto sobre a morbidade e a mortalidade relacionadas ao tratamento, não separam os desfechos pelo estado pré-tratamento (com ou sem sangramento) e apresentam pouca consistência para o modo e o número de tratamentos ou para a gravidade clínica. Assim, há considerável incerteza na literatura clínica existente, o que não oferece evidências conclusivas sobre as melhores abordagens de tratamento para esse problema clínico preocupante.

Com o aumento de estudos prospectivos sobre a história natural e tratamento das MAV, poderão surgir ferramentas estatísticas mais poderosas para a formulação de decisões. O conhecimento do comportamento dos diferentes subgrupos formados por fatores específicos da MAV (como tamanho, localização e angioarquitetura) determinarão um maior grau de confiança nas ferramentas estatísticas.

Uma análise recente desses dados favorece a intervenção de tratamento precoce em pacientes que tiveram história de sangramento relacionado a MAV, mostrando pouco dano clínico adicional para a extirpação da lesão.

A modalidade de tratamento para esses casos varia de acordo com o tamanho e a localização da lesão. A decisão do uso de embolização pré-operatória varia de acordo com a equipe cirúrgica, mas o cirurgião deve ter em mente um acréscimo de 10% de morbi-mortalidade com a adição desta técnica. Este adicional de morbidade pela embolização muitas vezes é compensado pelo benefício da exclusão de aferentes profundos e redução do volume da MAV.

As MAV pequenas (<3 cm), em zonas eloquentes ou não, podem ser tratadas com uso de radiocirurgia apresentando um índice de cura elevado e baixa morbidade. Entretanto, esse tratamento demora em torno de 2 anos para ser efetivo e o risco de resangramento durante este período faz com que na maioria dos centros as MAV pequenas Spetzler e Ponce tipo A sejam operadas. Da mesma forma, em MAV maiores que 3 cm, tipo B Spetzler e Ponce, o tratamento multimodal deve ser a regra, com a decisão sendo feita por grupo multidisciplinar de forma integrada entre terapia endovascular, radioterapia e cirurgia.

Em casos de MAV maiores de 3 cm compromentendo zonas eloquentes a decisão de tratamento fica mais difícil, pois todas as modalidades apresentam altos índices de morbi-mortalidade e baixas taxas de cura e alguns centros tratam o tipo Spetzler e Ponce C de forma conservadora. Alguns centros optam pela redução do tamanho da MAV com embolização e, em um segundo tempo, aplica radiocirurgia no nicho residual. As MAV gigantes, com mais de 6 cm de diâmetro costumam a ser um grande problema terapêutico e requerem a associação de múltiplas modalidades de tratamento sequenciais, como embolização para redução de tamanho, seguida de cirurgia e, finalmente, radiocirurgia do nicho residual. Essas modalidades combinadas aumentam significativamente o risco de desfechos adversos e a maioria dos centros opta por alternativas conservadoras ou paliativas, como a embolização parcial.

De forma diferente, as MAV cerebrais ainda sem sangramento apresentam baixo risco de ruptura ou uma síndrome clínica de baixa morbidade decorrente da sua eventual ruptura. Paradoxalmente, o tratamento intervencionista destes casos está associado a risco aumentado de hemorragia ($p < 0,0001$; razão de risco (RR) = 5,53, IC [95% 2,91 a 10,49) e também está associado a risco aumentado de incapacidade clínica de acordo com a avaliação da escala de Rankin (RR = 11,04, IC 95% 7,21 a 16,90, $p < 0,0001$). Esses dados observacionais sugerem que para pacientes com MAV que ainda não sangraram, o tratamento pode aumentar o risco tanto de hemorragia quanto da síndrome clínica de déficits neurológicos permanentes. Frente a um paciente com diagnóstico de MAV encefálica, o neurocirurgião pode optar por apenas observar o curso clínico da doença tratando situações

secundárias como a epilepsia ou a cefaleia.

## REFERÊNCIAS


1. Challa VR, Moody DM, Brown WR. Vascular malformations of the central nervous system. J Neuropathol Exp Neurol. 1995;54(5):609-621.

2. Joint Writing Group of the Technology Assessment Committee American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; Joint Section on Cerebrovascular Neurosurgery a Section of the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons; Section of Stroke and the Section of Interventional Neurology of the American Academy of Neurology, *et al*. Reporting terminology for brain arteriovenous malformation clinical and radiographic features for use in clinical trials. Stroke. 2001;32(6):1430-1442.

3. Stapf C, Mast H, Sciacca RR,*et al*. The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results. Stroke. 2003;34(5):e29-33.

4. Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, *et al*. Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS): evaluation of methods, ICD-10 coding, and potential sources of bias in a prospective, population-based cohort. Stroke. 2003;34(5):1156-1162.

5. Perret G, Nishioka H. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: Section VI - Arteriovenous malformations. JNeurosurg. 1966;25:467–490.

6. Osborn AG. Diagnostic Cerebral Angiography. Second. Lippincot Williams & Wilkins; 1998. p. 480.

7. Hashimoto N, Nozaki K. Do cerebral arteriovenous malformations recur after angiographically confirmed total extirpation? Crit Rev Neurosurg. 1999;9(3):141-146.

8. Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, Macdonald RL. Embryological basis of some aspects of cerebral vascular fistulas and malformations. J Neurosurg. 1996;85(1):1–8.

9. Lasjaunias P. A Revised Concept of the Congenital Nature of Cerebral Arteriovenous Malformations. Interv Neuroradiol. 1997;3(4):275–281.

10. Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, Macdonald RL. Cerebral venous malformation-arteriovenous malformation transition forms. J Neurosurg. 1996;85(1):9-13.

11. Minakawa T, Tanaka R, Koike T, Takeuchi S, Sasaki O. Angiographic follow-up study of cerebral arteriovenous malformations with reference to their enlargement and regression. Neurosurgery. 1989;24(1):68-74.

12. Kim H, Su H, Weinsheimer S, Pawlikowska L, Young WL. Brain arteriovenous malformation pathogenesis: a response-to-injury paradigm. Acta Neurochir Suppl. 2011;111:83-92.

13. Pardali E, Goumans MJ, ten Dijke P. Signaling by members of the TGF-β family in vascular morphogenesis and disease. Trends Cell Biol. 2010;20(9):556–567.

14. Rangel-Castilla L, Russin JJ, Martinez-Del-Campo E, Soriano-Baron H, Spetzler RF, Nakaji P. Molecular and cellular biology of cerebral arteriovenous malformations: a review of current concepts and future trends in treatment. Neurosurg Focus. 2014;37(3):E1.

15. Franciscatto AC, Ludwig FS, Matte US, Mota S, Stefani MA. Replication Study of Polymorphisms Associated With Brain Arteriovenous Malformation in a Population From South of Brazil. Cureus. 2016;8(2):e508.

16. Weinsheimer S, Bendjilali N, Nelson J, *et al*. Genome-wide association study of sporadic brain arteriovenous malformations. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(9):916-23.

17. Bameri O, Salarzaei M, Parooie F. KRAS/BRAF mutations in brain arteriovenous malformations: A systematic review and meta-analysis. Interv Neuroradiol. 2021;27(4):539-546.

18. Steinmeier R, Schramm J, Müller HG, Fahlbusch R. Evaluation of prognostic factors in cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery. 1989;24(2):193-200.

19. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. JNeurosurg. 1986;65:476–83.

20. Stefani MA, Porter PJ, terBrugge KG, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC. Large and deep brain arteriovenous malformations are associated with risk of future hemorrhage. Stroke. 2002;33(5):1220-1224.

21. Stefani MA, Sgarabotto Ribeiro D, Mohr JP. Grades of brain arteriovenous malformations and risk of hemorrhage and death. Ann Clin Transl Neurol. 2019;6(3):508–514.

22. Brown RD Jr, Wiebers DO, Forbes G, *et al*. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. J Neurosurg. 1988;68(3):352-357.

23. Okamoto S, Handa H, Hashimoto N. Location of intracranial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformation: statistical analysis. Surg Neurol. 1984;22(4):335-340.

24. Cunha e Sa MJ, Stein BM, Solomon RA, McCormick PC. The treatment of associated intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. J Neurosurg. 1992;77:853–859.

25. Redekop G, terBrugge K, Montanera W, Willinsky R. Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage. J Neurosurg. 1998;89:539–546.

26. Mohr JP. A randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA). Acta NeurochirSuppl. 2008;103:3–4.

27. Mohr JP, Overbey JR, Hartmann A, *et al*. Medical management with interventional therapy versus medical management alone for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): final follow-up of a multicentre, non-blinded, randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2020;19(7):573-581.

28. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, *et al*. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. Lancet. 2014;383(9917):614-621.

29. Fults D, Kelly DL. Natural history of arteriovenous malformations of the brain: A clinical study. Neurosurgery. 1984;15(5):658–662.

30. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24 year follow-up assessment. JNeurosurg. 1990;73:387–391.

31. Stapf C, Mohr JP, Pile-Spellman J, Solomon RA, Sacco RL, Connolly ES Jr. Epidemiology and natural history of arteriovenous malformations. Neurosurg Focus. 2001;11(5):e1.

32. Stefani MA, Porter PJ, terBrugge KG, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC. Angioarchitectural factors present in brain arteriovenous malformations associated with hemorrhagic presentation. Stroke. 2002;33(4):920-924.

33. Porras JL, Yang W, Philadelphia E, *et al*. Hemorrhage Risk of Brain Arteriovenous Malformations During Pregnancy and Puerperium in a North American Cohort. Stroke. 2017;48(6):1507-1513.

34. Horton JA, Chambers WA, Lyons SL, Adams RD, Kjellberg RN. Pregnancy and the risk of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery. 1990;27(6):867–872.

35. Yan KL, Ko NU, Hetts SW, *et al*. Maternal and Fetal Outcomes in Women with Brain Arteriovenous Malformation Rupture during Pregnancy. Cerebrovasc Dis. 2021;50(3):296-302.

36. Lawton MT, Hamilton MG, Spetzler RF. Multimodal treatment of deep arteriovenous malformations: thalamus, basal ganglia, and brainstem. Neurosurgery. 1995;37(1):29–36.

37. Spetzler RF, Ponce FA. A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations. Clinical article. J Neurosurg. 2011;114(3):842-849.

38. Nussbaum ES, Heros RC, Erickson DL. Cost-effectiveness of carotid endarterectomy. Neurosurgery. 1996;38(2):237–244.

39. Lawton MT, Kim H, McCulloch CE, Mikhak B, Young WL. A supplementary grading scale for selecting patients with brain arteriovenous malformations for surgery. Neurosurgery. 2010;66(4):702-713.

40. Potts MB, Lau D, Abla AA, *et al*. Current surgical results with low-grade brain arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2015;122(4):912-920.

41. Abla AA, Rutledge WC, Seymour ZA, *et al*. A treatment paradigm for high-grade brain arteriovenous malformations: volume-staged radiosurgical downgrading followed by microsurgical resection. J Neurosurg. 2015;122(2):419-432.

42. Sanchez-Mejia RO, Chennupati SK, Gupta N, Fullerton H, Young WL, Lawton MT. Superior outcomes in children compared with adults after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2006;105(2):82-87.

43. Spetzler RF, Wilson CB, Weinstein P. Normal perfusion pressure breakthrough teory. Clin Neurosurg. 1978;25:651-672.

44. Young WL, Kader A, Prohovnik I, *et al*. Pressure autoregulation is intact after arteriovenous malformation resection. Neurosurgery. 1993;32(4):491-496.

45. Lopes DK, Moftakhar R, Straus D, Munich SA, Chaus F, Kaszuba MC. Arteriovenous malformation embocure score: AVMES. J Neurointerv Surg. 2016;8(7):685-691.

46. Castel JP, Kantor G. Morbidité et mortalité du traitement chirurgical des malformations artério-veineuses cérébrales: Données actuelles et analyse de la littérature récente. Neurochirurgie. 2001;47(2):369-383.

47. Steiner L, Lindquist C, Cail W, Karlsson B, Steiner M. Microsurgery and radiosurgery in brain arteriovenous malformations. JNeurosurg. 1993;79:647–52.

48. Colombo F, Benedetti A, Pozza F, Marchetti C, Chierego G. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery. 1989;24(6):833-840.

49. Lunsford LD, Kondziolka D. Radiosurgery of arteriovenous malformations: Current technique. Contemp Neurosurg. 1993;15(24):1-6.

50. Kim BS, Yeon JY, Shin HS, *et al*. Gamma Knife Radiosurgery for Incidental, Symptomatic Unruptured, and Ruptured Brain Arteriovenous Malformations. Cerebrovasc Dis. 2021;50(2):222-230.

# PARTE 5

# DOENÇAS DESMIELINIZANTES

# CAPÍTULO 24

## DOENÇAS INFLAMATÓRIAS DESMIELINIZANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

**Henry Koiti Sato**

**Matheus Pedro Wasem**

**Hanaiê Cavalli**

### INTRODUÇÃO

A bainha de mielina do sistema nervoso central (SNC) é composta por um material glico-proteico-lipídico e é responsável por envolver os axônios dos neurônios, permitindo a condução saltatória e efetiva dos variados estímulos neurais. No SNC, é de produção exclusiva dos oligodendrócitos[1].

Existem diversas etiologias para doenças associadas à mielina e podem ser classificadas em hereditárias (leucodistrofias) e adquiridas. A abordagem deste capítulo é descrever as principais doenças desmielinizantes inflamatórias não infecciosas: esclerose múltipla (EM), espectro da neuromielite óptica (NMOSD – *neuromyelitis optica spectrum disorders*), doença relacionada ao anti-MOG e encefalomielite disseminada aguda.

### DOENÇA RELACIONADA AO ANTI-MOG (*MOG ANTIBODY-ASSOCIATED DISEASE* –MOGAD)

A glicoproteína da mielina de oligodendrócitos (MOG) é um dos vários componentes da bainha de mielina. Essa glicoproteína é composta por 218 aminoácidos e não é encontrada no sistema nervoso periférico, sendo de expressão exclusiva na bainha de mielina do SNC. Essa glicoproteína é conhecida há várias décadas e já foi explorada em experimentos envolvendo a imunidade humoral e celular[1,2].

Os trabalhos mais conhecidos envolvem a imunização de cobaias, gerando um quadro experimental de encefalomielite autoimune, muito usado em pesquisas, como um modelo animal de esclerose múltipla (protótipo das doenças desmielinizantes do sistema nervoso central). No início, acreditava-se que a imunoglobulina G direcionada contra essa glicoproteína (MOG-IgG) estava envolvida na fisiopatologia da EM, no entanto, posteriormente foi descartada essa associação e foi verificado existência de uma doença própria e independente, conhecida como MOGAD (ou doença relacionada ao anti-MOG)[1-3].

As primeiras correlações bem documentadas entre a apresentação clínica e o laboratório entre as doenças neurológicas autoimunes e o anti-MOG foi feita por O'Connor *et al.*,[4]. Eles relataram que nos pacientes que apresentavam com quadro compatível com encefalomielite disseminada aguda (ADEM – *acute demyelinating encephalomyelitis*) foram encontrados altos títulos dos anticorpos direcionados contra a glicoproteína da mielina do oligodendrócito com maior frequência do que nos pacientes com EM, síndrome clínica isolada (CIS – *clinical isolated syndrome*), encefalite viral e pacientes controles saudáveis. Posteriormente, esta associação (ADEM *versus* anti-MOG) se mostraria relevante e atualmente esse anticorpo é um marcador frequentemente encontrado na ADEM, especialmente na faixa etária pediátrica e sua manutenção em altos títulos pode ser indicativo de pior prognóstico e de maior taxa de recidivas[4].

## Metodologia de pesquisa do anticorpo

A metodologia utilizada para a detecção deste anticorpo (anti-MOG) é importante. Os métodos iniciais utilizaram a conhecida técnica de ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) e *Western Blot*. Contudo, essas técnicas alteram a conformação das proteínas estudadas e podem tornar alguns epítopos inacessíveis à detecção, deixando esses métodos com baixa sensibilidade. A metodologia de pesquisa do anticorpo padrão-ouro (a melhor) é o estudo baseado em células, ou CBA (c*ell-based assay*)[2,5].

Nesse tipo de exame, a glicoproteína da mielina do oligodendrócito humana nativa é transfectada em linhagem celular de mamíferos que posteriormente são incubadas, podendo ser apresentadas ao anticorpo de pesquisa em seu estado natural, melhorando assim a especificidade e sensibilidade deste tipo de exame sobre as metodologias anteriormente citadas, sendo baixos os índices de positividade em indivíduos saudáveis ou com outras doenças desmielinizantes e autoimunes do SNC que não sejam a MOGAD[2,5,6].

A sensibilidade é maior para a pesquisa do anticorpo no soro do que no líquido espinhal cefalorraquidiano. A concentração sérica dos anticorpos é indicativa de atividade da doença, ou seja, possui títulos maiores durante ou logo após os surtos. Dessa forma, se o primeiro teste foi negativo, é indicado testar novamente estes pacientes após um segundo surto ou então em um outro momento na ausência de imunossupressores[2,5,6].

## Apresentação clínica

Assim como a EM e a NMOSD, a doença relacionada ao anti-MOG caracteriza-se por episódios de surtos de déficits neurológicos desmielinizantes. Esses eventos podem se caracterizar, basicamente, por envolvimento neurológico subagudo cursando com[6,7]:

- neurite óptica: dor ocular à movimentação dos olhos, discromatopsia e baixa acuidade visual;
- mielite: déficit motor de membros, com ou sem nível sensitivo e envolvimento esfincteriano;
- síndrome do tronco encefálico: diplopia, hipoestesia facial, paralisia facial periférica ou qualquer outro envolvimento de nervo craniano; e
- síndrome cortical ou diencefálica: encefalopatia, crises convulsivas, distúrbios do movimento, dentre outros.

Além da ADEM, outra implicação prática em que se recomenda a pesquisa do anti-MOG é em casos de NMOSD soronegativa, ou seja, pacientes que preenchem critérios para NMOSD, mas são negativos para o anticorpo antiaquaporina-4. Casos de neurite óptica recorrente, principalmente se bilateral e com perineurite ou então de mielite longitudinalmente extensa, especialmente se for de topografia torácica baixa com envolvimento do cone medular são fortemente suspeitos para a doença relacionada ao anti-MOG e configuram outras situações em que se sugere fortemente a testagem do anticorpo (Figura 1)[6-8].

Figura 1: Mielite torácica baixa envolvendo o cone medular. Lesão sugestiva para MOGAD.

Fonte: Adaptado de Denève *et al*., 2019[8].

Os pacientes portadores de MOGAD geralmente possuem uma idade menor na primeira apresentação e também tem uma menor preponderância de mulheres sobre homens do que os casos de NMOSD antiaquaporina-4 positivos. Tendem a apresentar edema de papila bilateral e os casos de mielite isolada anti-MOG+ possuem maior risco de recidiva do que os casos negativos[6-8].

Os pacientes portadores de MOGAD geralmente possuem elevada velocidade de hemossedimentação (VHS) e possuem bandas oligoclonais negativas no líquor (o que contribui na diferenciação sobre a esclerose múltipla). A ressonância magnética (RM) do encéfalo é alterada em até um terço dos pacientes, exibindo uma série de alterações diferentes, desde um padrão de ADEM, até um padrão típico de esclerose múltipla (33% dos pacientes com MOGAD possuem alterações compatíveis com os critérios de McDonald para EM) ou então alterações inespecíficas em gânglios da base ou córtex[7,9].

Uma alteração característica para a doença anti-MOG em relação às outras doenças que cursam com neurite óptica é a presença de perineurite. Nesses casos, além da neurite óptica, há uma inflamação da bainha do nervo óptico e da gordura orbitária adjacente, com captação de contraste, um achado altamente sugestivo de neurite óptica secundária ao anti-MOG (Figura 2)[10]:

Outro achado típico que também pode ser encontrado é o envolvimento dos pedúnculos cerebelares (Figura 3)[8]:

## Diagnóstico

Em 2018, foram publicadas as primeiras e atuais recomendações internacionais para o diagnóstico da doença relacionada ao anti-MOG e a pesquisa do anticorpo direcionado contra a glicoproteína da mielina do oligodendrócito nos pacientes com síndromes neurológicas desmielinizantes[5].

Os autores desencorajam a pesquisa em massa e desenfreada do anti-MOG em todo e qualquer paciente com apresentação neurológica pelo risco de comprometer as taxas de sensibilidade, especificidade, falsos positivos e falsos negativos da metodologia. Para isso, desenvolveram critérios para a pesquisa do anticorpo principalmente em síndromes clínicas em que a chance pré-teste de positividade é elevada para justificar a solicitação do exame[5].

Eles ressaltam que os pacientes com NMOSD soronegativa devem ser testados para Anti-MOG, no entanto, esta não é a única indicação. Há diversas outras síndromes clínicas suspeitas. As indicações para pesquisa de Anti-MOG são[5]:

1. quadros agudos monofásicos ou recorrentes de: neurite óptica, mielite, encefalite do tronco encefálico, encefalite, ou qualquer combinação anterior;

2. evidência de comprometimento radiológico para todas as síndromes anteriores ou então potencial evocado visual (PEV) de padrão desmielinizante no caso de neurite óptica;

3. ao menos um dos seguintes achados:

   - essonância magnética:

     - mielite longitudinalmente extensa (> 3 segmentos vertebrais);

     - atrofia medular longitudinalmente extensa (> 3 segmentos vertebrais) em um paciente com história compatível de mielite aguda no passado;

     - acometimento do cone medular;

     - acometimento extenso do nervo óptico (> ½ do trajeto pré-quiasmático);

     - realce pelo gadolínio da região peri-óptica (perineurite) durante um quadro de neurite óptica aguda;

     - Achados normais em RM supra-

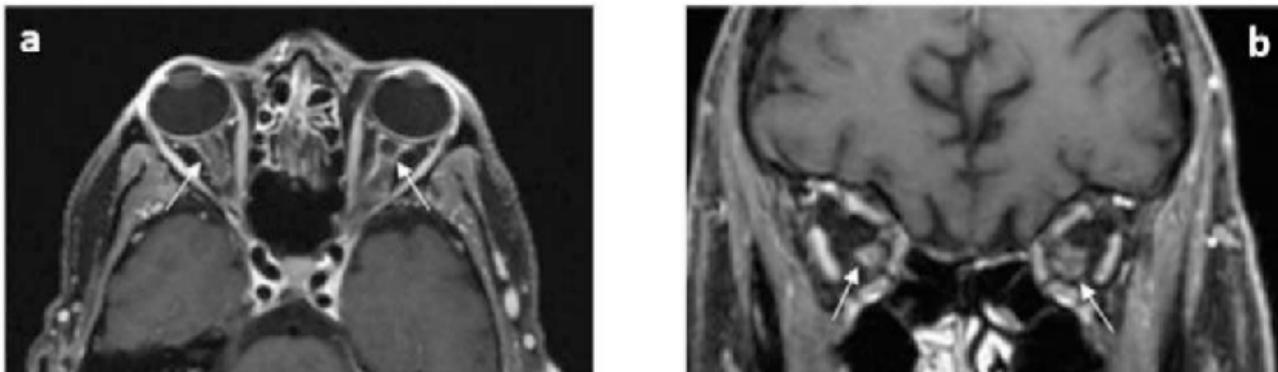



Figura 2: A. Corte axial das órbitas. B. Corte coronal das órbitas. As setas apontam o realce perineural da bainha dos nervos ópticos bilateralmente (perineurite).

Fonte: Adaptado de Lopez-Chiriboga *et al.*, 2019[10].

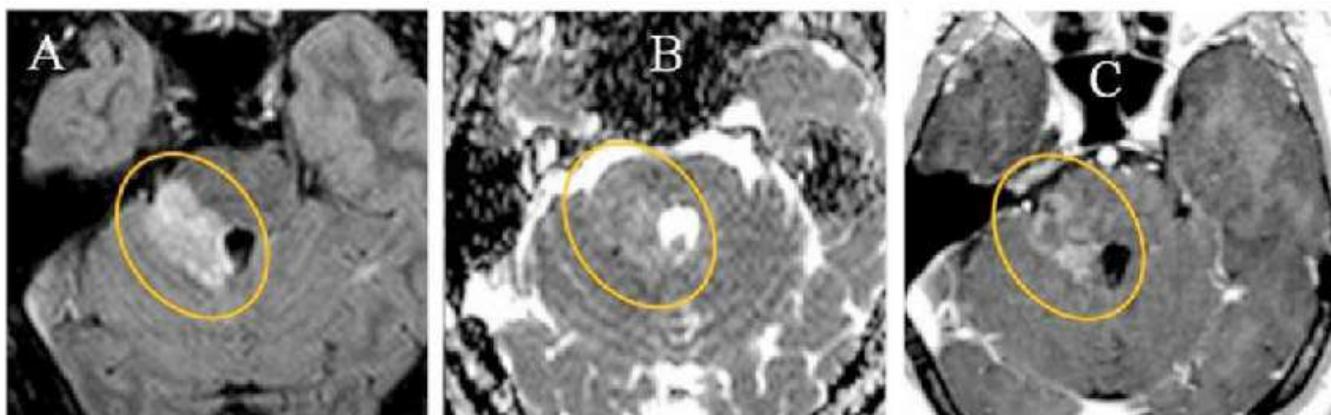



Figura 3: Envolvimento do pedúnculo cerebelar em doente anti-MOG+.

Fonte: Adaptado de Denève *et al.*, 2016[8].

tentorial em paciente com neurite óptica, mielite ou encefalite do tronco encefálico;

    - RM encefálica sem lesão ovoide periventricular, em lobo temporal inferior, fibras justacorticais em U ou dedos de Dawson (achados esses que seriam típicos para EM); e

    - lesões largas e confluentes em T2 sugestivas de ADEM.

- fundoscopia:

    - Edema de papila proeminente durante neurite óptica aguda.

- líquido espinhal cefalorraquidiano:

    - pleiocitose neutrofílica ou > 50 células;

    - ausência de bandas oligoclonais exclusivas no líquor.

- histopatologia:

    - desmielinização primária com depósito intra-lesional de complemento e IgG (antigo padrão II de EM).

- achados clínicos:

    - ineurite óptica aguda simultaneamente bilateral;

    - ineurite óptica recorrente (antigamente conhecida como CRION – *chronic relapsing inflammatory optic neuropathy*);

    - acuidade visual gravemente comprometida ou cegueira durante ou após neurite óptica;

    - episódio grave ou recorrente de mielite ou encefalite do tronco encefálico;

    - comprometimento esfincteriano ou erétil permamente após mielite;

    - diagnóstico de ADEM, ADEM recorrente, ADEM multifásico ou qualquer outra variante de ADEM;

    - sinais de desmielinização associados à episódio de insuficiência respiratória aguda, alteração do nível de consciência, alterações comportamentais ou crises convulsivas;

    - doença iniciada 4 dias até 4 semanas após vacinação;

    - síndrome da área postrema (náusea, vômitos ou soluços incoercíveis) não explicados por outra etiologia; e

    - coexistência de teratoma ou encefalite NMDAr.

- resposta ao tratamento:

    - irecidivas frequentes após desmame de corticoide; e

    - recidivas frequentes após instituição de interferon-β ou natalizumabe (medicações habitualmente utilizadas para tratamento de esclerose múltipla).

O mesmo painel também elencou quadros que seriam considerados "*red flags*" para MOGAD e mesmo na presença de anticorpo anti-MOG reagente, deve-se considerar outros diagnósticos, que são[5]:

1. curso da doença:

    - doença crônica e progressiva: suspeitar de esclerose múltipla primariamente ou secundariamente progressiva;

    - doença de início súbito: quadros que atingem o máximo de intensidade dos sintomas em menos de 4h levantam suspeição para eventos vasculares (is-

quêmicos); e

- piora contínua dos sintomas após semanas: considerar tumor e sarcoidose.

2. ressonância magnética:

- lesões adjacentes aos ventrículos laterais, ovoides, lesões no lobo temporal inferior, padrão em dedos de Dawson ou então aumento assintomático da carga lesional nos exames subsequentes: considerar esclerose múltipla.

3. líquido espinhal cefalorraquidiano:

- positividade para reação MRZ: considerar esclerose múltipla.

4. sorologia:

- níveis de anti-MOG igG no limite da normalidade especialmente se o quadro clínico é atípico;

- positividade para anti-MOG igM ou IgA e negatividade para Anti-MOG IgG (ainda sem significado clínico);

- anti-MOG positivo no líquor, mas negativo no soro (o Anti-MOG IgG possui síntese extra-tecal); e

- anti-MOG e antiaquaporina-4 simultaneamente positivos. Sugere-se testar ambos os anticorpos novamente.

5. outros

- desmielinização simultânea central e periférica (MOG não é expressado no sistema nervoso periférico); e

- qualquer evidência clínica ou paraclínica que sugira outro diagnóstico com maior confiabilidade (neurotuberculose, neuroborreliose, neurossífilis, neurossarcoidose, neuro-Behçet, degeneração combinada subaguda da medula, neuropatia óptica hereditária de Leber, vasculite, linfoma do SNC, gliomatose *cerebri*, síndromes neurológicas paraneoplásicas, leucoencefalopatia multifocal progressiva, encefalopatia posterior reversível ou qualquer outra evidência de infecção do SNC).

Então, resumidamente, o diagnóstico da doença relacionada ao Anti-MOG se faz basicamente em um paciente com[5]:

1. neurite óptica, mielite ou encefalite;
2. comprovação por RM ou PEV desse acometimento com padrão desmielinizante; e
3. positividade para o anti-MOG IgG no soro.

## Tratamento

Os pacientes com doença neurológica em surto e positividade para o anti-MOG apresentam rápida e eficaz resposta aos corticoides, principalmente se em forma de pulsoterapia endovenosa (metilprednisolona 1 g/dia por 3 a 7 dias). Um achado frequente é a recidiva da doença após desmame do corticoide, necessitando então a introdução de outra imunoterapia de manutenção associada ou não à corticoterapia[11,12,13].

Caso não haja melhora satisfatória com a corticoterapia, uma segunda linha de imunoterapia de resgate aos surtos pode ser indicada, como a imunoglobulina humana endovenosa (0,4 g/kg/dia por 5 dias) e/ou preferencialmente a plasmaferese (pelo menos 5 sessões em dias alternados)[11-13].

As terapias crônicas de manutenção mais utilizadas são a azatioprina (2 a 3g/kg/dia) e o micofenolato de mofetila (entre 1.000 e 3.000mg/dia). Ambos são amplamente utilizados em doenças reumatológicas, hematológicas e neurológicas autoimunes. Em caso de refratariedade, pode-se indicar a substituição por rituximabe endovenoso (4.000 mg ao ano, sendo 1.000 mg espaçados por 15 dias a cada 6 meses)[11-13].

Uma opção com bons resultados, principalmente na faixa etária pediátrica, é o tratamento com imunoglobulina humana de manutenção, na dose de 1 a 2g/kg com frequência variável de infusões (entre 4 e 12 semanas)[14].

Por fim, ressalta-se a importância da

diferenciação entre EM e MOGAD, pois medicações habitualmente utilizadas em pacientes com EM podem levar ao aumento dos surtos e piora da doença em pacientes com a doença relacionada ao MOG[11-13].

## ENCEFALOMIELITE DISSEMINADA AGUDA

A encefalomielite aguda disseminada (ADEM) é uma doença desmielinizante imuno-mediada do SNC que ocorre preferencialmente na primeira infância, sendo um dos distúrbios desmielinizantes mais frequentes da infância.

As primeiras descrições de um transtorno semelhante a ADEM com reconhecimento de uma relação temporal com infecções (especialmente a varíola e o sarampo) ocorreram no século XVIII[15]. Posteriormente, foi relatada a associação de ADEM a imunizações como a vacina antirrábica.

### Definição

Em 2007, o Grupo Internacional de Estudo de Esclerose Múltipla Pediátrica (IPMSSG) propôs novas definições consensuais para a ADEM, e estes critérios foram revisados em 2013[15].

Os critérios atuais da ADEM são:

1. primeiro evento clínico e desmielinizante polifocal do SNC com presumida causa desmielinizante inflamatória;
2. presença de encefalopatia (alteração da consciência ou comportamento inexplicado por febre, doença sistêmica, ou sintomas pós-ictais);
3. anormalidades de ressonância magnética do cérebro consistentes com desmielinização durante a fase aguda (3 meses); e
4. ausência de novos achados clínicos ou de ressonância magnética por 3 meses ou mais após o início dos sintomas clínicos.

Normalmente, a ADEM é uma doença monofásica. Casos recorrentes, por exemplo, um segundo evento desmielinizante ocorrido com o surgimento de novos sintomas três meses após a doença inicial, passam a ser denominados como encefalomielite multifásica disseminada[16].

Caso ocorra um terceiro evento semelhante a ADEM, não será mais caracterizado como encefalomielite multifásica disseminada, e sim como uma doença desmielinizante crônica e recorrente do SNC, incluindo a NMOSD e EM[15].

### Epidemiologia

A incidência de ADEM é de 0,3 a 0,6 por 100.000 por ano no EUA, onde acompanha uma distribuição geográfica semelhante à da EM. Conforme aumenta a distância da linha do Equador, também aumenta a incidência da ADEM[15].

A idade média na apresentação é 5 a 8 anos, com predominância do sexo masculino. O risco de desenvolver a ADEM após imunizações é significativamente menor do que o risco de ADEM pós-infecciosa[15].

Considerando a elevada prevalência de infecções e vacinações em crianças pequenas, uma associação cronológica entre uma vacinação ou infecção e ADEM não prova causalidade.

### Patologia

A marca registrada da patologia na ADEM consiste em lesões desmielinizantes perivenulares associadas a infiltrados inflamatórios de mielina com macrófagos, linfócitos T e B, células plasmáticas e granulócitos. As lesões são de idade histológica semelhante, e podem demonstrar lesão axonal. Áreas maiores de desmielinização são consequência da coalescência de numerosas lesões desmielinizantes perivenulares. Em contraste, na EM as lesões são caracterizadas por desmielinização confluente associada a camadas de infiltração de macrófagos e astrócitos.

A ADEM é a única doença, além de EM, na qual podem ser encontradas lesões corticais, incluindo lesões desmielinizantes subpiais e intracorticais.

Um padrão de ativação microglial distinta da EM, caracterizada por agregados microgliais multifocais não associados com desmielinização cortical, também pode ser encontrado na ADEM. Essas alterações microgliais corticais difusas podem representar o substrato patológico do rebaixamento da consciência tipicamente observado em pacientes com ADEM[15].

Leucoencefalopatia hemorrágica aguda caracterizada pela presença de hemorragias, necrose fibrinoide de vasos, exsudatos perivasculares, edema e infiltração de granulócitos, com desmielinização perivascular e astrocitose reativa, também pode ocorrer na ADEM.

## Apresentação clínica

Caracterizada por um início agudo de encefalopatia em associação com déficits neurológicos polifocais, precedidos por febre, mal-estar, irritabilidade, sonolência, cefaleia, náuseas e vômitos.

O curso clínico típico da ADEM é ser rapidamente progressivo, com déficits máximos dentro de 2 a 5 dias do início dos sintomas.

As manifestações neurológicas frequentes incluem sinais piramidais, ataxia, hemiparesia aguda, neurite óptica ou envolvimento de outro nervo craniano, convulsões, síndromes medulares e alteração da fala.

Raramente ocorre insuficiência respiratória ocorre devido ao envolvimento do tronco cerebral. As convulsões podem evoluir para estado de mal epiléptico. Febre e convulsões são descritas com maior frequência na ADEM em comparação com outras síndromes desmielinizantes agudas. Combinações de desmielinização central e periférica foram relatadas, exigindo descartar outros distúrbios neuroimunomediados, bem como leucoencefalopatias de origem genética/metabólica.

A apresentação grave, necessitando admissão em terapia intensiva foi relatada em 15 a 25% de crianças com ADEM.

## Ressonância magnética

A RM demonstra múltiplas lesões ponderadas em T2 e imagens de recuperação de inversão (STIR) hiperintensas bilaterais, assimétricas e irregulares, bem como lesões tumefativas com edema perilesional. A presença de lesões de tamanhos diferentes é comum em um mesmo paciente[16,17].

As lesões típicas de ADEM envolvem a substância branca subcortical e central e a substância cinzenta cortical – junção da matéria branca, tálamo, gânglios da base, cerebelo e tronco cerebral (Figura 4). O envolvimento da medula espinhal foi descrito em até um terço dos pacientes, com grandes lesões confluentes estendendo-se por vários segmentos, às vezes associado com edema medular. O realce do gadolínio é relatado em até 30% dos pacientes[16].

A maioria dos pacientes apresenta resolução completa ou parcial de anormalidades na RM[17]. Sugere-se reavaliar os pacientes com pelo menos duas RM adicionais (por exemplo, 3 meses e 9 a 12 meses após o início dos sintomas), a fim de descartar atividade da doença em curso, indicando um outro diagnóstico[15]. Na Tabela 1, temos algumas diferenças entre ADEM e EM.

## Achados no líquido cefalorraquidiano (LCR)

O LCR na ADEM não apresenta características confirmatórias. A contagem de leucócitos foi descrita como normal em 42 a 72% dos casos, podendo apresentar leve aumento de linfócitos e monócitos. Hiperproteinorraquia (até 1,1 g/L) pode ser esperada em 23 a 62% dos pacientes pediátricos com ADEM. A presença de bandas oligoclonais é rara[15].

## Diagnóstico diferencial

O diagnóstico de ADEM é feito conforme os achados clínicos e de ressonância magnética. As apresentações clínicas variáveis e a falta de marcadores biológicos específicos implicam a necessidade de exclusão de diagnósticos diferenciais.

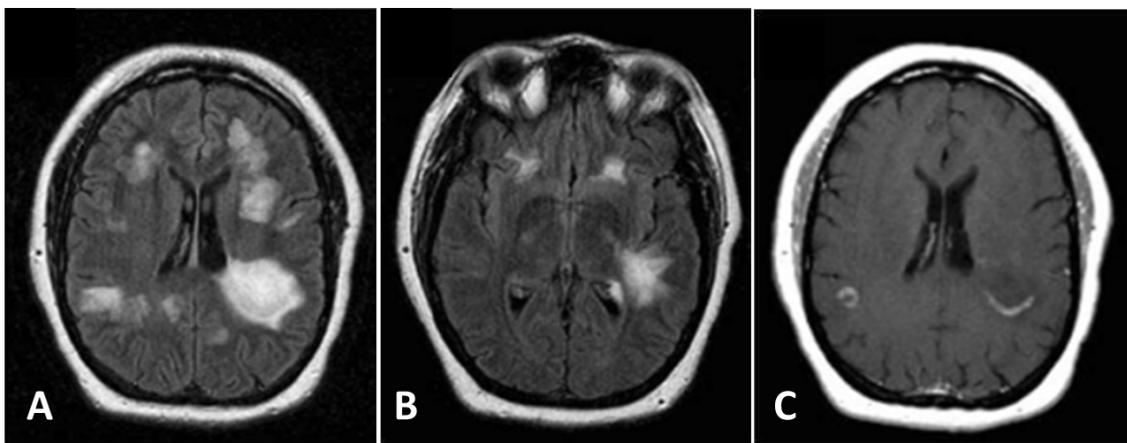



Figura 4: Lesões típicas de ADEM na ressonância magnética de crânio. A e B. T2- FLAIR demonstrando grandes lesões multifocais na substância branca e pequenas lesões subcorticais em ambos os hemisférios cerebrais. C. Lesões em T1-pós contraste demonstrando a impregnação pelo gadolíneo, e lesão parietal esquerda com edema associado.

Fonte: Adaptado de Koelman *et al*., 2017[16].

| **Características na RM** | **ADEM** | **EM** |
|---|---|---|
| Envolvimento da substância cinzenta profunda e envolvimento cortical | Sim | Não |
| Lesões bilaterais difusas | Sim | Não |
| Lesões mal delimitadas | Sim | Não |
| Lesões periventriculares | Sim | Não |
| Lesões perpendiculares ao corpo caloso | *Não* | Sim |
| Lesões ovoides | Não | Sim |
| Lesões confinadas ao corpo caloso | Não | Sim |
| Presença de lesões bem definidas | Não | Sim |
| *Black-holes* na sequência T1 | Não | Sim |

Tabela 1 – Características de imagem na ressonância magnética entre ADEM e EM (embora não existam critérios de imagem absolutos para diferenciar ADEM de EM).

Fonte: Os autores, 2021.

Deve-se descartar, primeiramente, as infecções do SNC potencialmente tratáveis, especialmente o vírus herpes *simplex*, enterovírus, vírus Epstein-Barr e micoplasma[15].

Os exames de sangue geralmente incluem rotina completa, velocidade de hemossedimentação, proteína C-reativa, perfil reumatológico, anticorpos antinucleares, NMO-IgG e anticorpos MOG.

Manifestações clínicas como sinais meníngeos ou cefaleia persistente, eventos mimetizando quadros de isquemia cerebral, crises convulsivas recorrentes, distúrbios de movimento como distonia e parkinsonismo, sintomas neuropsiquiátricos e eventos encefalopáticos recorrentes não são comuns na ADEM e devem levantar a suspeição de outro diagnóstico.

## Tratamento

O tratamento baseia-se na imunoterapia precoce. Corticosteroides em altas doses são amplamente aceitos atualmente como terapia de primeira linha, com metilprednisolona IV na dose de 30 mg/kg/d (máximo de 1.000 mg/d) por 5 dias, seguido por uma redução gradual oral ao longo de 4 a 6 semanas com uma dose inicial de prednisona de 1 a 2 mg/kg/d.

O uso de imunoglobulina IV foi descrito em relatos de casos e pequenas séries de casos, principalmente em combinação com corticosteroides ou como um tratamento de segunda linha nos casos de ADEM não responsiva a esteroides. A dose total usual é de 2 g/kg, administrado durante 2 a 5 dias.

Plasmaférese é recomendado para pacientes refratários à terapia com doença fulminante, por exemplo, usando sete trocas em dias alternados.

Outras medidas como hipotermia e craniotomia descompressiva já foram usados em casos de ADEM fulminante.

A maioria das crianças com ADEM apresenta recuperação total, em dias a meses após a introdução do tratamento. As taxas de mortalidade variam de 1 a 3% e déficits cognitivos de longo prazo foram observados, afetando a atenção, função executiva, processamento verbal e comportamento, bem como pontuações de QI, especificamente em crianças com ADEM antes dos 5 anos[15].

## REFERÊNCIAS


1. Pham-Dinh D, Mattei MG, Nussbaum JL, *et al*. Myelin/oligodendrocyte glycoprotein is a member of a subset of the immunoglobulin superfamily encoded within the major histocompatibility complex. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(17):7990-7994.

2. Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. Autoimmun Rev. 2016;15(4):307-324.

3. Schluesener HJ, Sobel RA, Linington C, Weiner HL. A monoclonal antibody against a myelin oligodendrocyte glycoprotein induces relapses and demyelination in central nervous system autoimmune disease. J Immunol. 1987;139(12):4016-4021.

4. O'Connor KC, McLaughlin KA, De Jager PL, *et al*. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. Nat Med. 2007;13(2):211-217.

5. Jarius S, Paul F, Aktas O, *et al*. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. J Neuroinflammation. 2018;15(1):134.

6. Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease. J Neurol. 2019;266(5):1280-1286.

7. Lana-Peixoto MA, Talim N. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes. Biomedicines. 2019;7(2):42.

8. Denève M, Biotti D, Patsoura S, *et al*. MRI features of demyelinating disease associated with anti-MOG antibodies in adults. J Neuroradiol. 2019;46(5):312-318.

9. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, *et al*. . MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. J Neuroinflammation. 2016;13(1):279.

10. Lopez-Chiriboga AS, Van Stavern G, Flanagan EP, *et al*. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody (MOG-IgG)-Positive Optic Perineuritis. Neuroophthalmology. 2019;44(1):1-4.

11. Whittam DH, Karthikeayan V, Gibbons E, *et al*. Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. J Neurol. 2020;267(12):3565-3577.

12. Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, *et al*. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. Neurology. 2020;95(2):e111-e120.

13. Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, *et al*. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89(2):127-137.

14. Hacohen Y, Banwell B. Treatment Approaches for MOG-Ab-Associated Demyelination in Children. Curr Treat Options Neurol. 2019;21(1):2.

15. Pohl D, Alper G, Van Haren K, *et al*. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. Neurology. 2016;87(2):S38-45.

16. Koelman DLH, Benkeser DC, Klein JP, Mateen FJ. Acute disseminated encephalomyelitis: prognostic value of early follow-up brain MRI. J Neurol. 2017;264(8):1754-1762.

17. Boesen MS, Blinkenberg M, Born AP, *et al*. Magnetic resonance imaging at baseline and follow-up to differentiate between pediatric monophasic acquired CNS demyelination and MS. Mult Scler Relat Disord. 2020;46:102590.

# CAPÍTULO 25

## ESCLEROSE MÚLTIPLA

**Douglas Kazutoshi Sato**

**Cássia Elisa Marin**

### INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) foi descrita em 1868 por Jean-Martin Charcot no *Hôpital de la Salpétrière*, na França. Charcot definiu a "esclerose em placas" como uma tríade, envolvendo sintomas de tremor, nistagmo e fala escândida[1]. Hoje, mais de um século e meio depois, conhecemos a EM como uma condição complexa com apresentações clínicas extremamente variadas.

A EM é uma doença crônica inflamatória, desmielinizante, imunomediada, que envolve o sistema nervoso central (SNC), sendo a causa não-traumática mais comum de incapacidade neurológica em pacientes jovens[2]. Devido à faixa etária que acomete, a doença leva a um grande impacto funcional, financeiro e na qualidade de vida destes pacientes[3]. No Brasil, a média do custo anual pela doença é de cerca de 35 mil reais por paciente e mais da metade dos pacientes deixa de trabalhar devido à incapacidade neurológica decorrida da doença[4].

### EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Atualmente, cerca de 2,3 milhões de pessoas possuem o diagnóstico de EM no mundo[5], sendo uma doença já conhecida por acometer adultos jovens, caucasianos e com predomínio em mulheres. No Brasil, estudos epidemiológicos demonstraram uma prevalência média de EM de 4 a 25 por 100 mil habitantes, sendo este número maior para populações que vivem no Sul do país[6,7].

Quanto à faixa etária acometida pela EM, há variância conforme o tipo de EM. Na forma remitente-recorrente, a doença geralmente inicia por volta dos 20 aos 35 anos de idade, sendo que na forma primariamente progressiva é mais comum seu início ocorrer em uma média de 40 anos de idade. Vale enfatizar que até 10% dos pacientes já possuem história clínica de evento desmielinizante ainda durante a infância ou durante a adolescência[8,9].

O mecanismo imunopatológico da EM ainda não é completamente conhecido. Acredita-se que a doença tenha uma causa multifatorial, combinando fatores de risco ambientais e susceptibilidade genética. Os fatores ambientais já relacionados com o risco de desenvolver EM são: infecções virais prévias (principalmente por vírus Epstein-Barr), tabagismo ativo ou passivo, latitude (alta prevalência em países em alta latitude na Europa, América do Norte, sul da Austrália e Nova Zelândia), baixa exposição ao sol e baixos níveis de vitamina D sérica, vacinações prévias, obesidade durante a infância e adolescência, e alterações na microbiota intestinal[10-17].

Quanto falamos sobre susceptibilidade genética, é importante lembrar que a herança relacionada à EM é poligênica e envolve múltiplos polimorfismos em vários genes, sendo que há mais de 200 variantes de polimorfismos estudados e associados à doença principalmente os envolvendo classes de alelos I e II (HLA I e II)[18,19]. A combinação de mais de uma variante promove um risco diferente na susceptibilidade genética. A maioria das variantes codifica moléculas envolvidas no sistema imunológico, como os mais estudados genes HLA do cromossomo 6, incluindo polimorfismos HLA-DRB1*15:01 e polimorfismos no IL2 e IL7R[20-22], sendo estes últimos genes relacionados a ativação e proliferação de células

T. Alguns polimorfismos interagem com os fatores ambientais, aumentando o risco de desenvolvimento da EM. O HLA-DRB1*15:01 promove um maior risco da doença em pacientes tabagistas, com história de obesidade na adolescência e também em paciente com infecção prévia por Epstein-Barr vírus. Já outro polimorfismo (CYP24A1) aumenta o risco da doença em pacientes com baixos níveis séricos de vitamina D[18,23].

## PATOGÊNESE

O dano neurológico na EM resulta de um mecanismo patogênico complexo e dinâmico, envolvendo sistema imune inato e adaptativo, micróglia, oligondendrócitos, astrócitos e neurônios[24,25].

O papel fundamental do sistema imune adaptativo na doença envolve células T e B, recrutadas por antígenos-específicos expressos no SNC. O motivo pelo qual há uma resposta imunológica contra antígenos centrais ainda não é conhecido, porém alguns mecanismos estudados podem ser levados em conta para o início desta reação imune (Figura 1), como a reatividade entre antígenos da microbiota intestinal e auto-antígenos, ou respostas autoimunes contra um estímulo inflamatório, como um processo infeccioso ou uma doença autoimune já previamente instalada[26,27].

A expansão de uma grande quantidade de linfócitos antígenos-específicos ocorre a partir de células precursoras presentes nos linfonodos da periferia, a qual necessita de células apresentadoras de antígeno (APC), como as células dendríticas, para desencadear uma resposta específica de células T e B[26]. Acredita-se que a resposta imune patológica aos antígenos do SNC possa ser iniciada de duas maneiras[25]: através do modelo intrínseco ou do modelo extrínseco do SNC. No primeiro, postula-se que a resposta imune ocorra inicialmente no SNC, o qual leva à liberação de antígenos do SNC para a periferia, local em que ocorre a reação autoimune contra estes antígenos centrais. O segundo consiste em uma teoria de que o evento inicial imunológico ocorra na periferia e leve a uma resposta imune aberrante contra o SNC. Ambos os cenários irão levar à liberação de antígenos da periferia, os quais causarão uma resposta imunológica nos tecidos linfáticos, seguida de uma invasão destes linfócitos no SNC (Figura 2). Esta invasão é associada à disfunção da barreira hemato-encefálica (BHC) e a uma anormal permeabilidade vascular de capilares cerebrais, processo que se acredita iniciar antes mesmo do processo inflamatório[24,28].

Como auxílio nas evidências do envolvimento imunológico na patogênese da doença, sabe-se que há produção intratecal de imunoglobulinas do tipo IgG e IgM, vistas em análise de bandas oligoclonais no líquor cefalorraquidiano dos pacientes, dado não encontrado na análise sérica. Além disso, há o envolvimento não muito enfatizado dos oligodendrócitos, os quais ficam aprisionados ao redor das placas inflamatórias, sendo ineficientes na remielinização das lesões inflamatórias[29]. Podemos citar também o papel das drogas modificadoras da doença, as quais têm demonstrado efeito benéfico no controle da ativação da doença, através da atuação em mecanismos imunológicos como a regulação da resposta imune de células T, o bloqueio do transporte dos linfócitos para o SNC e redução da atividade das células B.

O sistema imune inato, englobando as células fagocíticas, também possui papel na fisiopatologia da EM desde o início do processo inflamatório. Os macrófagos auxiliam na resposta pró-inflamatória gerada pelas células T e B. Já a ativação microglial promove secreção de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e radicais livres. A micróglia é encontrada abundantemente na substância branca cerebral. Enquanto ela tem um papel importante na mediação da inflamação, acredita-se que também tenha influência na reparação de danos, promovendo limpeza dos debris de mielina[30]. O mesmo ocorre com o processo envolvendo os astrócitos[31], os quais são os maiores componentes das placas inflamatórias na EM. Enquanto este processo aumenta a inflamação

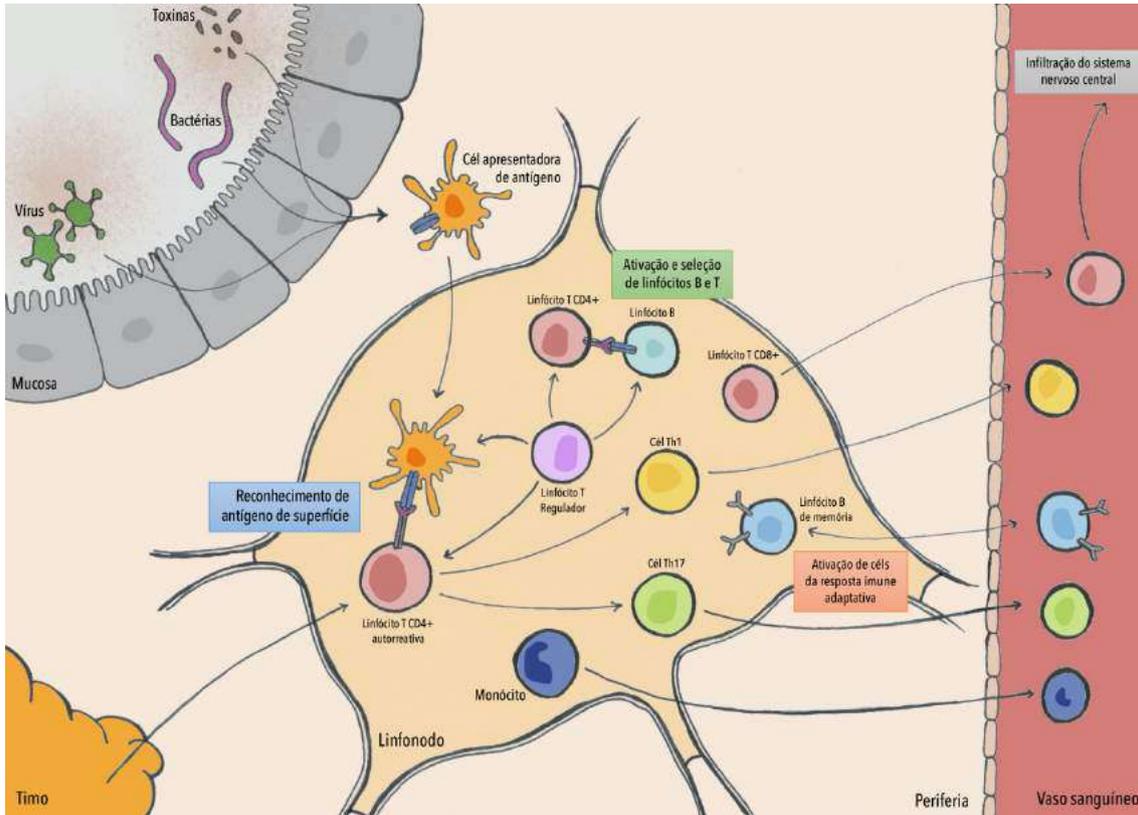



Figura 1: Resposta imunológica anormal frente a antígenos e formação de linhagens celulares autorreativas contra o SNC.

Fonte: Os autores, 2021.

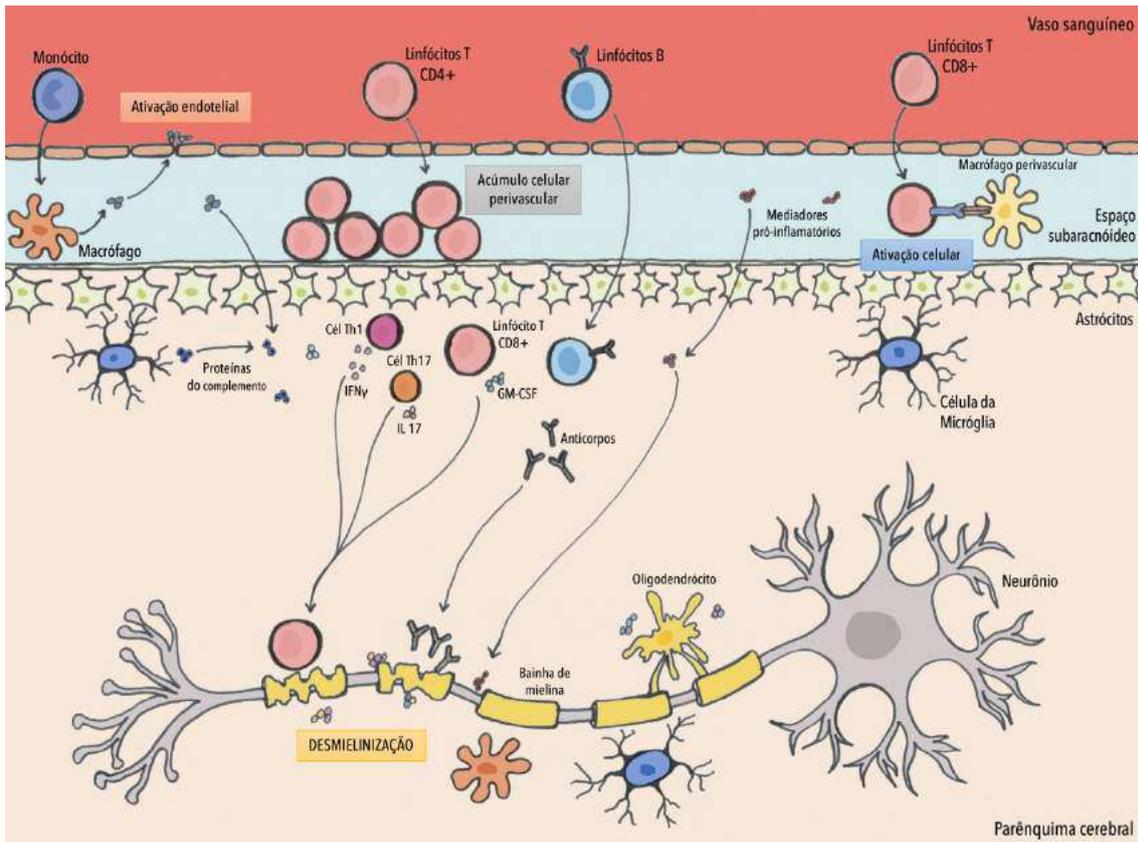



Figura 2: Patogênese da EM e desregulação do sistema imunológico na periferia e no SNC.

Fonte: Os autores, 2021.

através da produção de moléculas pró-inflamatórias, ele também limita o dano tecidual através do aumento de glutamato, o qual promove suporte metabólico aos axônios e ajuda na manutenção da BHC[32].

Conforme a doença avança para a fase progressiva, a contribuição do sistema imune periférico na patogênese da doença reduz e a resposta imune fica mais confinada em compartimentos do SNC, levando a dano difuso da substância branca e inúmeros infiltrados de linfócitos e monócitos, e a aumento do envolvimento cortical nesta etapa. Além disso, o dano tecidual na fase progressiva inclui degeneração axonal por desmielinização crônica, disfunção de astrócitos e ativação microglial[33].

Do ponto de vista anátomo-patológico, o marco da EM é a desmielinização, gliose astrocítica, perda axonal e neurodegeneração, sendo estas responsáveis pelo surgimento de incapacidades clínicas permanentes, motoras e cognitivas. Acredita-se que a perda neuronal esteja ligada a disfunção mitocondrial, perda do suporte mielínico, edema celular progressivo e desorganização citoesquelética, reflexo da desmielinização e inflamação crônica[34].

## QUADRO CLÍNICO

As manifestações relacionadas à EM dependem de qual fenótipo de doença o paciente se enquadra, sendo que este está relacionado ao início e ao curso clínico da doença (Figura 3):

1. EM remitente-recorrente (EMRR): é o fenótipo de abertura mais comum, ocorrendo em cerca de 85% dos casos, caracterizado pela ocorrência de manifestações em intervalos irregulares, agudas ou subagudas, chamadas de surto, das quais podem ter recuperação completa ou incompleta. Há mínima progressão de sintomas entre um surto e outro[35,36];

2. EM secundariamente progressiva (EMSP): uma parcela dos pacientes que abrem o diagnóstico na forma de EMRR irá desenvolver a EMSP após alguns anos da doença, sendo esta caracterizada por incapacidades lentamente progressivas e irreversíveis que ocorrem independentemente da presença de surtos. A taxa de conversão de EMRR para EMSP é de 2 a 3% dos pacientes ao ano. Sabe-se que, nesta fase, o componente inflamatório da patogênese da doença torna-se menor, e há um predomínio de componentes neurodegenerativos[35,37];

3. EM primariamente progressiva (EMPP): assim como a EMRR, é um fenótipo de abertura da doença, ocorrendo em 10 a 15% dos casos. A EMPP se manifesta com incapacidades e déficits neurológicos progressivos e irreversíveis desde o início do quadro, se mais de 1 ano ou ocorrência de surtos[38];

4. síndrome clínica isolada (CIS): consiste em um fenótipo de abertura comum, englobando os pacientes que apresentaram apenas um surto clínico sugestivos de doença desmielinizante, porém que não preenche todos os critérios clínico-radiológicos para EM no momento. Na CIS, não há evidência ou história prévia de outros sintomas compatíveis com surto desmielinizante. Em 20 anos, aproximadamente 85% dos pacientes com CIS irão apresentar outros sintomas ou surgimento de lesões desmielinizantes em estudos de imagem, os quais enquadrarão estes pacientes dentro dos outros fenótipos EM[39,40]; e

5. síndrome radiológica isolada (RIS): trata-se de um diagnóstico dado quando lesões desmielinizantes assintomáticas em localizações típicas de EM são encontradas, sem que o paciente tenha tido nenhuma manifestação clínica prévia (durante exames de imagem solicitados por outros motivos). Cerca de 34% dos casos evoluem com uma manifestação clínica dentro de 5 anos, principalmente em pacientes do sexo masculino, com idade precoce ou com lesões em medula

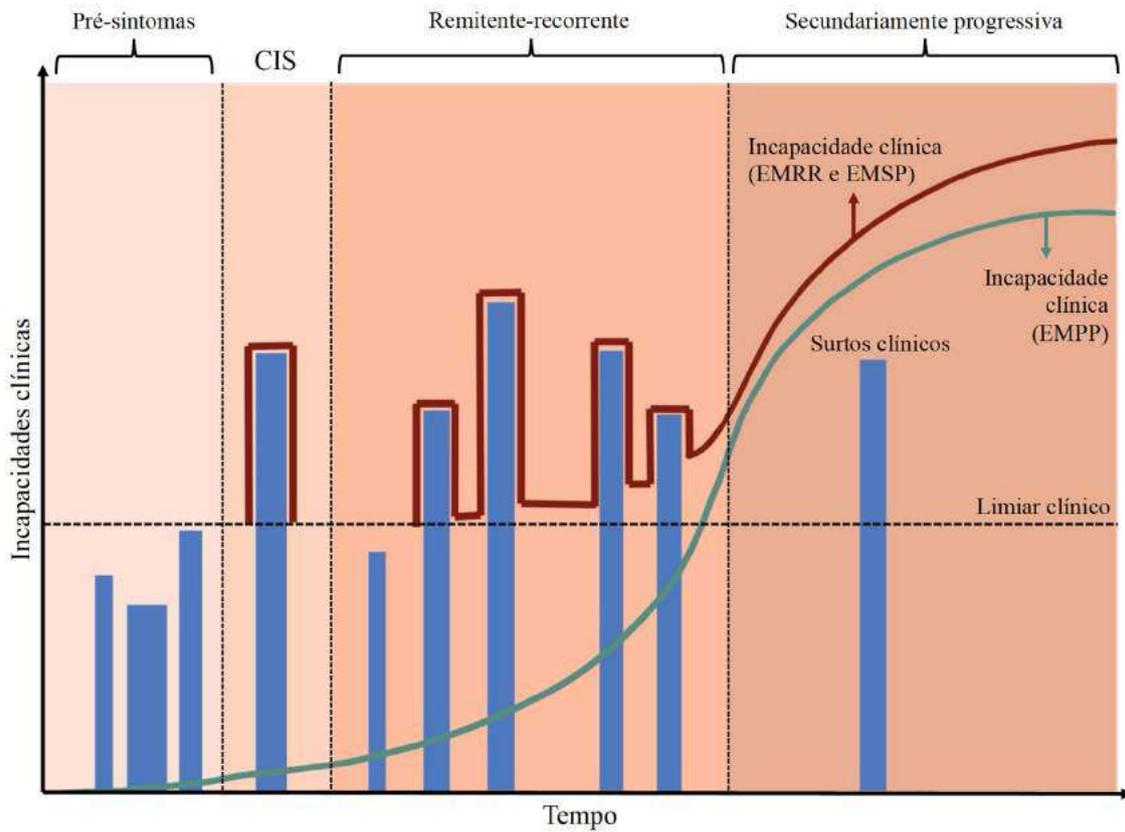



Figura 3: Curso clínico da esclerose múltipla (EM).

Fonte: Os autores, 2021.

espinhal[41,42].

Nos fenótipos que englobam ocorrências de surto, as manifestações clínicas destes variam conforme o local da lesão desmielinizante no SNC. Estes surtos são caracterizados como surgimento de sintomas neurológicos focais compatíveis com episódios desmielinizantes, com duração de mais de 24h, na ausência de febre, encefalopatia (como redução do nível de consciência ou crises epilépticas) ou sintomas infecciosos[43,44]. Estes sintomas iniciam de forma aguda ou subaguda, com piora progressiva, atingindo um pico com 2 a 3 semanas, com posterior remissão variável, entre resolução mínima a completa melhora, geralmente após 2 a 4 semanas do pico dos sintomas[35].

Os sintomas de surto dependem da localização do processo inflamatório no SNC. Os sintomas mais comumente presentes em surtos de EM são[35,44]:

- neurite óptica (NO): redução da acuidade visual (como turvação visual ou escotoma central), geralmente unilateral e dolorosa. Ocorre como primeiro sintoma da doença em 25% dos pacientes, sendo que até 70% dos casos terão um episódio de NO ao longo da doença[45]. Na avaliação do fundo de olho, é comum encontrarmos papiledema, quando o processo inflamatório da NO ocorre na região anterior do nervo;

- mielite transversa parcial: geralmente com sintomas sensitivos (presentes inicialmente em até 45% dos casos) com ou sem sinal de Lhermitte (sensação de choque em tronco e membros superiores, quando paciente realiza flexão cefálica). Sintomas motores também são comuns, abrindo o quadro em até 40% dos pacientes, através de paresia e sinais de liberação piramidal. Podem ocorrer sintomas esfincterianos agudos, como urge-incontinência e disfunção erétil; e

- síndrome de tronco encefálico ou de cerebelo: diplopia indolor, ataxia, nistagmo, vertigem, parestesias faciais, incoordenação de movimentos axiais ou apendiculares, e/ou disartria. Quadros de oftalmoplegia internuclear ou paresias de nervos cranianos, em especial o nervo abducente, são frequentes.

Além disso, mesmo na ausência de novo evento desmielinizante, déficits de surtos prévios podem piorar temporariamente em cenários de temperatura corporal elevada, como febre, atividade física, aumento da temperatura ambiente e aumento do metabolismo, conhecido como fenômeno de *Uhthoff*. Estas pioras temporárias costumam ocorrer por poucas horas ou dias e são denominadas "pseudo-surtos".

Além dos surtos, há outros achados presentes em pacientes com EMRR e que, geralmente, ocorrem depois de alguns anos de doença, devido à progressão sutil que ocorre independentemente de surtos. Estes sintomas costumam ocorrer de forma mais significativa em pacientes com formas progressivas da EM[46]:

- disfunção vesical e intestinal: presente em 75 e 50% dos casos, respectivamente. Há, principalmente, queixas sobre urgência urinária e/ou fecal, porém também podem ocorrer casos de retenção urinária e constipação[47];

- disfunção cognitiva: presente em 45 a 70% dos casos, não sendo incomum ocorrer desde o início da doença[48,49]. Os principais domínios afetados são atenção, função executiva, memória de curto prazo, evocação de palavras e velocidade de processamento de informações[50]. O grau do declínio cognitivo corresponde diretamente com a severidade da patologia cerebral e da carga lesional no estudo de ressonância magnética (RM), sendo comum encontrarmos, nestes pacientes, atrofia e lesões chamadas *black holes*, que correspondem a hipossinais em T1 e à perda da arquitetura tecidual cerebral[51,52];

- alterações de humor: principalmente o transtorno depressivo, presente em até 50% dos casos, o qual recebe influência direta da carga lesional e de outros sintomas, como dor, ansiedade, fadiga e declí-

nio cognitivo[53];

- fadiga: é descrita como uma sensação de exaustão física, presente em até 90% dos pacientes com EM, que pode ocorrer diariamente e tende a melhorar após o descanso. É um sintoma que piora em situações de depressão, distúrbios do sono e uso de algumas medicações (anti histamínicos, anti-inflamatórios, sedativos e relaxantes musculares)[54,55];
- espasticidade: cerca de 15% dos pacientes apresentam espasticidade moderada a severa ao longo do curso da doença, a qual ocorre devido a lesão de neurônio motor superior por desmielinização no SNC[56];
- dor: presente em até 65% dos pacientes, a dor geralmente decorre de cefaleia, dor de origem neuropática, neuralgia do trigêmeo ou espasmos dolorosos[57];
- disfunção sexual: presente em até 70% dos casos, em algum momento da doença. A disfunção sexual pode ser resultado de lesão direta das vias motoras e sensitivas da medula espinhal, bem como de fatores psicológicos[47,58]; e
- alterações de sono: ocorrem em até 55% dos pacientes e são representadas por insônia, síndrome das pernas inquietas e apneia e hipopneia obstrutiva do sono[59].

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da EM pode ser um desafio para o médico, visto que não existe um exame específico ou teste molecular que detecte a doença. O processo depende da história clínica, exame físico neurológico e de exames complementares como imagens do sistema nervoso central em estudos de RM e coleta do líquor cefalorraquidiano (LCR).

A última atualização dos critérios diagnósticos (critérios de McDonald) ocorreu em 2017[44], na tentativa de aumentar a acurácia do método e agilizar o diagnóstico (Tabela 1). A chave principal para o diagnóstico consiste em evidências de lesões no sistema nervoso central demonstrando disseminação no tempo (lesões que ocorreram em tempos diferentes) e disseminação no espaço (lesões em mais de uma localização típica no SNC). Em 2017, algumas mudanças ocorreram baseadas nos critérios de 2010, como a inclusão de presença de bandas oligoclonais (BOC) como possível critério para caracterizar a disseminação no tempo, de lesões sintomáticas e assintomáticas na RM como determinantes de disseminação em tempo e espaço, e de lesões corticais como possível localização para disseminação em espaço. Vale lembrar que quando a presença de BOC é parte do processo diagnóstico, esta deve ser avaliada tanto em LCR quanto em soro, para confirmar sua presença apenas no primeiro.

Como visto na revisão dos critérios diagnósticos, o estudo de imagens através da RM é essencial para a avaliação dos pacientes com suspeita de EM ou de, também, outras doenças desmielinizantes do SNC. As lesões características de EM vistas em estudos de imagem são tipicamente ovoides e encontradas na substância branca, em áreas como periventricular, justacorticais, no corpo caloso, no tronco encefálico, no cerebelo e na medula espinhal cervical (Figura 4). As lesões periventriculares são organizadas de forma perpendicular ao corpo caloso, dando o aspecto, em cortes sagitais, do que chamamos de *Dawson fingers*. As lesões são hiperintensas nas sequências T2/FLAIR e, quando antigas, são hipointensas nas sequências T1 (chamados *black holes*), geralmente associadas a algum grau de atrofia cerebral. A captação de contraste gadolíneo por lesões sugere ativação recente com inflamação local, sendo este fenômeno transitório, o qual pode persistir por até 8 semanas após o início da inflamação (média de 3 semanas)[60]. Quando falamos de lesões medulares, as características típicas de EM são: lesões curtas (extensão de menos de três segmentos vertebral), dorsolaterais nos cortes axiais, hiperintensas em T2/FLAIR, com pouco ou menos edema reacional e, geralmente, com bordos bem delimitados[61].

| Apresentação Clínica | Critérios adicionais para o diagnóstico |
|---|---|
| Em pacientes que apresentaram um episódio típico de desmielinização do SNC (CIS) | |
| 1. Dois ou mais surtos e evidências clínicas de duas ou mais lesões, OU<br>2. Dois ou mais surtos e evidências clínicas de uma lesão com claro histórico de surto prévio envolvendo outra localização no SNC | Nenhum critério adicional. Disseminação em tempo e espaço já encontradas. |
| Dois ou mais surtos e evidências clínicas de uma lesão | Disseminação em espaço em um dos abaixo:<br>● Surto clínico adicional envolvendo outro sítio no SNC;<br>● Uma ou mais lesões típicas de EM em T2 em duas ou mais localizações no SNC (periventricular, cortical, justacortical, infratentorial e medula espinhal). |
| Um surto e evidências de duas ou mais lesões | Disseminação em tempo em um dos abaixo:<br>● Surto adicional<br>● Presença simultânea de lesões típicas captantes e não-captantes de gadolíneo em estudo de RM, ou presença lesão nova quando comparada a RM prévia<br>● Presença de BOC na análise do LCR |
| Um surto e evidência clínica de uma lesão | Disseminação em espaço em um dos abaixo:<br>● Surto clínico adicional envolvendo outro sítio no SNC;<br>● Uma ou mais lesões típicas de EM em T2 em duas ou mais localizações no SNC (periventricular, cortical, justacortical, infratentorial e medula espinhal).<br>E<br>Disseminação em tempo em um dos abaixo:<br>● Surto adicional<br>● Presença simultânea de lesões típicas captantes e não-captantes de gadolíneo em estudo de RM, ou presença lesão nova quando comparada a RM prévia<br>● Presença de BOC na análise do LCR |
| Em pacientes que apresentaram sintomas progressivos desde o início da doença | |
| Um ano de progressão da doença (retrospectivo ou prospectivo) | Disseminação em espaço em DOIS dos abaixo:<br>● Uma ou mais lesões típicas em T2 (periventricular, cortical, justacortical ou infratentorial)<br>● Duas ou mais lesões em medula espinhal na sequência T2<br>● Presença de BOC na análise do LCR |

Tabela 1: Critérios McDonald de 2017 para diagnóstico de EM.

Fonte: Baseado em Thompson *et al.*, 2018[60].

EM, esclerose múltipla; SNC, sistema nervoso central; CIS, síndrome clínica isolada; RM, ressonância magnética nuclear; BOC, bandas oligoclonais; LCR, líquor cefalorraquidiano.

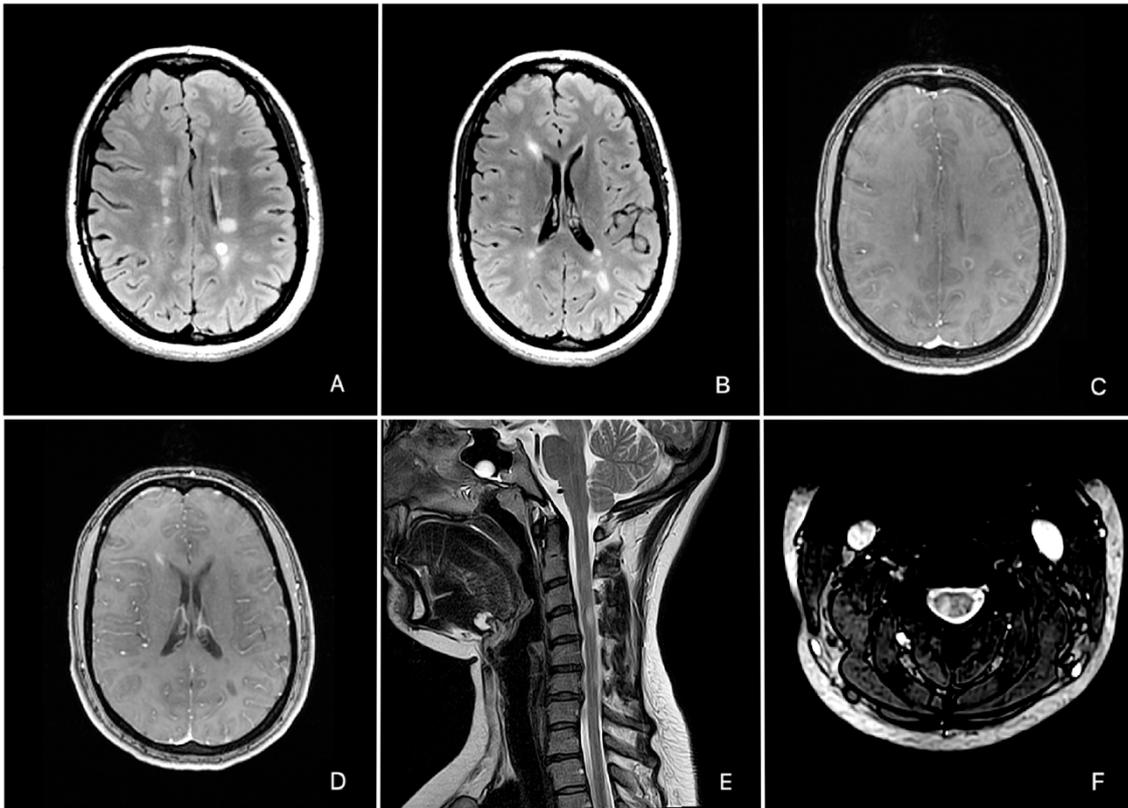



Figura 4: Imagens de RM demonstrando lesões desmielinizantes típicas de EM. **A** e **B**. Corte axial na sequência T2/ FLAIR, demonstrando lesões hiperintensas em substância branca, principalmente periventriculares; **C**. Corte axial na sequência T1, na qual visualizamos lesão captante de contraste parietal esquerda, com realce anelar; **D**. Lesão que capta contraste periventricular frontal direita e lesão hipointensas sugestiva de *black hole* parietal esquerda no corte axial na sequência T1; **E** e **F**. Mielite parcial, curta e lateralizada, demonstrada através de hiperssinal em corte sagital e axial T2/FLAIR, na altura de C3.

Fonte: Os autores, 2021.

A pesquisa de BOC no LCR não é obrigatória em todos os pacientes, mas é importante dentro do diagnóstico diferencial, especialmente naqueles que as lesões na RM não fecham os critérios diagnósticos de disseminação em tempo, nos casos de CIS, nos suspeitos de EMPP e nos pacientes com sinais atípicos para EM[44]. Outros exames complementares, também não essenciais e não específicos para EM, podem auxiliar no diagnóstico como os potenciais evocados, tomografia de coerência ópticas (para casos de NO), investigação de doenças reumatológicas e pesquisa de auto-anticorpos, como anticorpos contra aquaporina-4 (biomarcador específico para doenças do espectro da neuromielite óptica) e MOG-IgG (marcador neurite óptica, encefalite e mielite associada ao MOG-IgG - MOGAD). Estes devem ser solicitados quando há características atípicas para EM, como NO bilateral ou envolvendo o quiasma óptico, NO causando perda visual severa com pouca recuperação ou com defeitos altitudinais na campimetria, mielite completa, baixa ou longitudinalmente extensa (acometendo três ou mais corpos vertebrais), clínica de síndrome da área postrema (náusea, vômitos e soluços prolongados e súbitos), sintomas sistêmicos associados, como febre, lesões de pele e artralgia[62,63].

## AVALIAÇÃO CLÍNICA E DA SEVERIDADE DA DOENÇA

Diversas escalas já foram propostas para avaliar o grau de acometimento clínico em pacientes com EM. A escala expandida de incapacidade (em inglês *expanded disability status scale*, EDSS) é a mais disseminada para uso clínico. Ela possui uma pontuação que varia de 0 (exame neurológico completamente normal) a 10 (morte devido a EM). Além disso, o EDSS é composto por 8 diferentes sub-escalas, chamadas de escores funcionais (domínios piramidais, cerebelares, de tronco encefálico, sensitivos, vesicais, visuais, mentais e outras). De forma geral, pacientes com pontuação menor ou igual a 5,5 conseguem deambular sem auxílio, mesmo que com dificuldades. Pontuações entre 6,0 e 6,5 representam pacientes com necessidade de auxílio uni ou bilateral de pessoas, muletas ou bengalas. E pontuações maiores ou iguais a 7,0, representam pacientes que estão restritos a cadeira de rodas ou acamados[64]. Em estudos prévios, o tempo médio de doença para atingir um EDSS de 6,0 é de cerca de 15 a 35 anos, sendo que as formas progressivas da EM costumam promover uma evolução mais rápida[65,66].

Apesar de ser amplamente utilizado, o EDSS não avalia de forma adequadas outros sintomas importantes para o paciente, como a disfunção cognitiva, fadiga e alterações de humor. Baterias de testes neuropsicológicos podem ser usadas para a avaliação cognitiva, como o *brief repeatable battery of neuropsychological test* (BRB-N), o *brief international cognitive assessment for multiple sclerosis* (BICAMS) e o *minimal assessment of cognitive function in MS* (MACFIMS), as quais englobam testes para avaliação de velocidade de pensamento, atenção, memória e funções executivas[67]. Um destes testes, chamado *symbol digit modalities test* (SDMT), foi avaliado como ferramenta de *screening* cognitivo, podendo ser usado em avaliações rotineiras de consultório[68].

A severidade da doença depende de fatores como velocidade de progressão da pontuação do EDSS, frequência de surtos e de sintomas progressivos, e evolução comparativa dos exames de RM de controle. O termo “EM benigna” caiu em desuso por ser de difícil identificação nos primeiros anos da doença[69]. Já a EM altamente ativa pode ser definida conforme os seguintes critérios[70,71]:

- pontuação no EDSS de 4 pontos nos primeiros 5 anos da doença;
- dois ou mais surtos com recuperação incompleta dos sintomas no primeiro ano da doença;
- duas ou mais RM cerebrais demonstrando novas lesões ou aumentos do tamanho das lesões prévios em sequência T2, ou surgimento de lesões captando contraste,

mesmo em pacientes com tratamento instalado; e

- ausência de resposta ao tratamento com uma ou mais droga modificadora da doença (DMD) por pelo menos um ano.

Algumas características da doença podem ajudar a predizer o risco de conversão de CIS para EM e o prognóstico dos pacientes já diagnosticados com a doença[8]. Os fatores de mau prognóstico estão listados na Tabela 2.

Quanto à mortalidade na EM, sabe-se que há uma redução da expectativa de vida nos pacientes em 7 a 14 anos, sendo que aqueles com idade avançada na abertura do quadro e com formas progressivas da doença possuem menor sobrevida. Em mais de 50% dos casos, fatores relacionados à própria EM são a causa da morte. Outras etiologias comuns incluem suicídio, doenças cardiovasculares, neoplasia e doenças respiratórias[72].

## TRATAMENTO

O tratamento da EM consiste em dois tipos: o tratamento agudo, voltado para os sintomas sugestivos de surto agudo ou subagudo da doença, e o tratamento profilático, no qual são utilizadas DMD com o objetivo de reduzir taxa anual de surtos, carga lesional e progressão da doença.

### Tratamento agudo

O tratamento dos surtos consiste em imunossupressão rápida, na tentativa de aumento da velocidade e do grau de melhora dos déficits ou sintomas. Segundo o último protocolo do Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla (BCTRIMS)[73], o tratamento de escolha é a pulsoterapia intravenosa com metilprednisolona, na dose de 1g/dia por 3 a 5 dias. Além da pulsoterapia, pacientes que não apresentaram melhora ou para pacientes com contraindicações a corticoesteroides podem ser candidatos a infusão intravenosa de Imunoglobulina Humana G, na dose de 2g/kg dividida em 2 a 5 dias, ou a realização de plasmaférese, de 4 ou 6 sessões em dias intercalados. Os efeitos colaterais da corticoterapia mais graves são a alteração do estado mental, sintomas envolvendo o trato gastrointestinal, depressão, episódios maníacos/hipomaníacos e aumento do risco de infecções.

### Drogas modificadoras da doença

Em 1993, foi publicado o primeiro estudo envolvendo uma DMD como tratamento profilático para EM, sendo este o interferon-β subcutâneo (IFN-1β)[73]. A partir deste momento, mais de outras 10 medicações foram aprovadas e estão disponíveis para tratamento da doença, através de estudos que compararam a eficácia destas com a do IFN-1β. A Figura 5 ilustra a evolução das aprovações e disponibilidades destas ao longo das últimas décadas[26]. Sabe-se que estas drogas possuem efeito reduzindo a neuroinflamação e podem ter um efeito, mais modesto e indireto, na neurodegeneração. Atualmente, apenas o ocrelizumabe demonstrou redução da progressão em pacientes com EMPP[74].

### Escolha do tratamento

A escolha da DMD inicial, seja para casos de EMRR recentes diagnosticados ou para CIS de alto risco de conversão para EM, depende de fatores como grau de atividade da doença, perfil de efeitos colaterais, opinião do paciente e regulações de plano de saúde privados ou do sistema público de saúde.

De acordo com os *guidelines* americano[75] e europeu[76], há duas estratégias diferentes para início do tratamento. A primeira consiste na terapia de escalonamento, a qual consiste no início de uma DMD de primeira linha, como os interferons, acetato de glatirâmer, fumarato de dimetila e teriflunomida. Estas drogas são consideradas seguras, porém com um perfil de eficácia moderado na redução da taxa anual de surtos. Quando há intolerância ou falha a estas medicações, pode-se optar pela troca de outra DMD mais eficaz. A segunda estratégia engloba a terapia de indução, na qual drogas

| Fator | Associação com risco de conversão para EM | Associação com progressão e incapacidades |
|---|---|---|
| Tabagismo | Alto risco | Pior prognóstico |
| Baixo nível sérico de vitamina D | Alto risco | Desconhecido |
| Infecção pelo EBV | Alto risco | Desconhecido |
| Obesidade na infância e adolescência | Alto risco | Pior prognóstico |
| HLA-DRB1*1501 | Alto risco | Desconhecido |
| Raças não caucasiana | Alto risco | Pior prognóstico |
| Sexo feminino | Alto risco | Bom prognóstico |
| Sexo masculino | Baixo risco | Pior prognóstico |
| Idade avançada | Baixo risco | Pior prognóstico |
| Idade precoce | Alto risco | Bom prognóstico |
| Início com NO ou quadros sensitivos | Baixo risco | Bom prognóstico |
| Início com quadro motor ou outros sintomas | Alto risco | Pior prognóstico |
| Início monofocal (apenas um sistema) | Baixo risco | Bom prognóstico |
| Início multifocal (mais de um sistema) | Alto risco | Pior prognóstico |
| Declínio cognitivo | Alto risco | Pior prognóstico |
| Alta taxa de surtos nos primeiros 2 a 5 anos da doença;<br>Recuperação incompleta dos sintomas após um surto;<br>Incapacidades acumuladas nos primeiros 2-5 anos da doença;<br>Período curto até conversão para EMSP | NA | Pior prognóstico |
| Presença de BOC na análise do LCR | Alto risco | Pior prognóstico |
| Alto nível de neurofilamentos de cadeia leve | Alto risco | Pior prognóstico |
| Grande número ou volume de lesões hiperintensas em T2 na RM | Alto risco | Pior prognóstico |
| Lesões infratentoriais ou medulares | Alto risco | Pior prognóstico |
| Presença de lesões ativas, que captam o contraste | Alto risco | Desconhecido |

Tabela 2: Fatores associados ao risco de conversão de casos de CIS para EM e associados a pior prognóstico da doença e progressão.

EM, esclerose múltipla; CIS, síndrome clínica isolada; EBV, Epstein-Barr vírus; NO, neurite óptica; NA, não se aplica; EMSP, esclerose múltipla secundariamente progressiva; BOC, bandas oligoclonais; LCR, líquor cefalorraquidiano; RM, ressonância magnética nuclear.

Fonte: Adaptada de Filippi *et al.*, 2018[8].

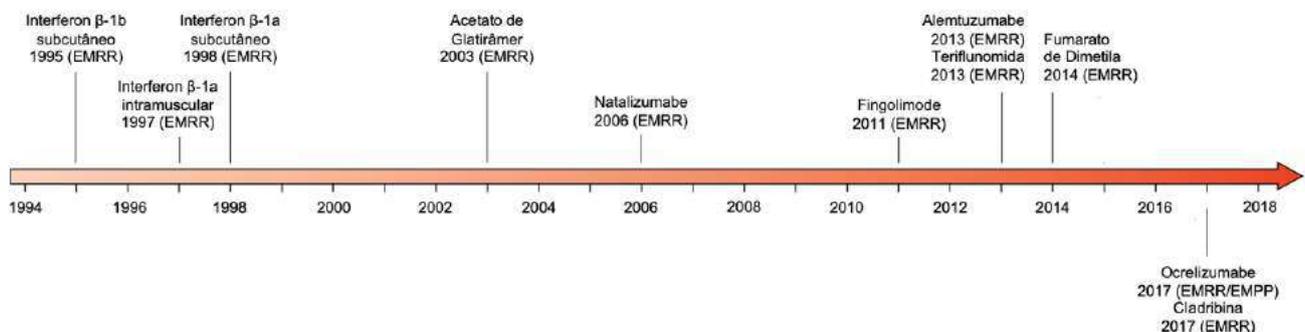



Figura 5: Evolução e aprovação dos tratamentos profiláticos com DMD para pacientes com EM. EMRR, Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente; EMPP, Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva.

Fonte: Os autores, 2021.

mais efetivas, porém com um perfil de segurança menor, são escolhidas inicialmente, como natalizumabe, fingolimode, cladribina, ocrelizumabe ou alemtuzumabe. Esta estratégia trabalha com a ideia de que pacientes recém-diagnosticados com EMRR de alta atividade ou que possuem fatores de mau prognóstico poderiam se beneficiar com uma forte imunointervenção no início do tratamento, promovendo uma redução importante na atividade de células T, B e mieloides e, consequentemente, na inflamação central. Após o tratamento com estas medicações, DMD menos efetivas são usadas para continuidade do manejo.

Semelhante a estes, o *guideline* brasileiro[71], publicado pelo BCTRIMS, enfatiza a importância do tratamento precoce e efetivo, baseado nos diferentes níveis de atividade inflamatória da doença. Isto porque, estudos demonstraram a relação direta com o grau de atividade da doença nos primeiros anos com o grau de incapacidades e progressão tardios[77-79]. Estes dados sugerem a existência de uma “janela de oportunidade” no início da doença, a qual, se bem manejada, pode refletir em um melhor prognóstico no futuro. A Figura 6 ilustra o fluxograma de opções medicamentosas conforme o *guideline* brasileiro, de acordo com o fenótipo da doença. Vale enfatizar que o trabalho considera CIS de alto risco em pacientes com RM demonstrando uma ou mais lesões típicas em T2/FLAIR, sendo que tanto a apresentação clínica quanto a aparência das lesões são sugestivas de desmielinização do SNC, e não atribuíveis a outras doenças. O conceito de EM altamente ativa já foi descrito anteriormente neste capítulo.

Entretanto, no Brasil, a escolha de tratamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é influenciada pelas regras do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)[80]. Os fármacos de primeira escolha ou de plataforma, segundo o PCDT de 2019, são os imunomoduladores: os interferons, o acetato de glatirâmer e a teriflunomida. Caso haja falha de algum destes citados, pode-se realizar a troca por outro de plataforma ou então pelo fumarato de dimetila. No final de 2017, o fingolimode foi aprovado para uso em casos de falha terapêutica ou necessidade de interrupção dos fármacos de primeira linha. Caso este apresente também falha terapêutica, medicações de alta eficácia podem ser utilizadas, como o natalizumabe.

Apesar de ainda serem amplamente usados no nosso país, tratamentos com altas doses de vitamina D não são recomendados e estudos realizados não demonstraram relação da conduta com diminuição da progressão da doença[81,82]. A maioria dos protocolos recomenda manter os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D entre 40 a 60 ng/mL[71,83].

## Troca medicamentosa

A Figura 7 representa o fluxograma sobre a avaliação da resposta à DMD e as possíveis condutas subsequentes, de acordo com o protocolo brasileiro[71]. Para os americanos e europeus[75,76], a troca medicamentosa pode ser considerada, após 12 meses do início da medicação, quando há um ou mais surtos neste período, ou em casos de surgimento de duas ou mais lesões novas detectadas em estudo de RM, ou ainda aumento do grau de incapacidade no exame físico (através do EDSS).

É importante enfatizar que não há uma única conduta a ser seguida, visto que os *guidelines* disponíveis apenas sugerem modificações, porém o tratamento deve ser individualizado de acordo com o paciente e sua doença. Alguns autores sugerem realizar um intervalo entre uma medicação e outra, chamado de *washout*, com a finalidade de evitar excesso de imunossupressão e reduzir risco de infecção. Porém, esta conduta deve ser balanceada com o risco de exacerbação, rebote da doença causado por este intervalo, presente em usuários de natalizumabe e fingolimode. A decisão de fazer ou não o período de *washout* deve levar em consideração a DMD atual e a escolha futura, bem como o motivo da troca medicamentosa. Por exemplo, em usuários de Fumarato de Dimetila que necessitam da troca de medicação por linfopenia é

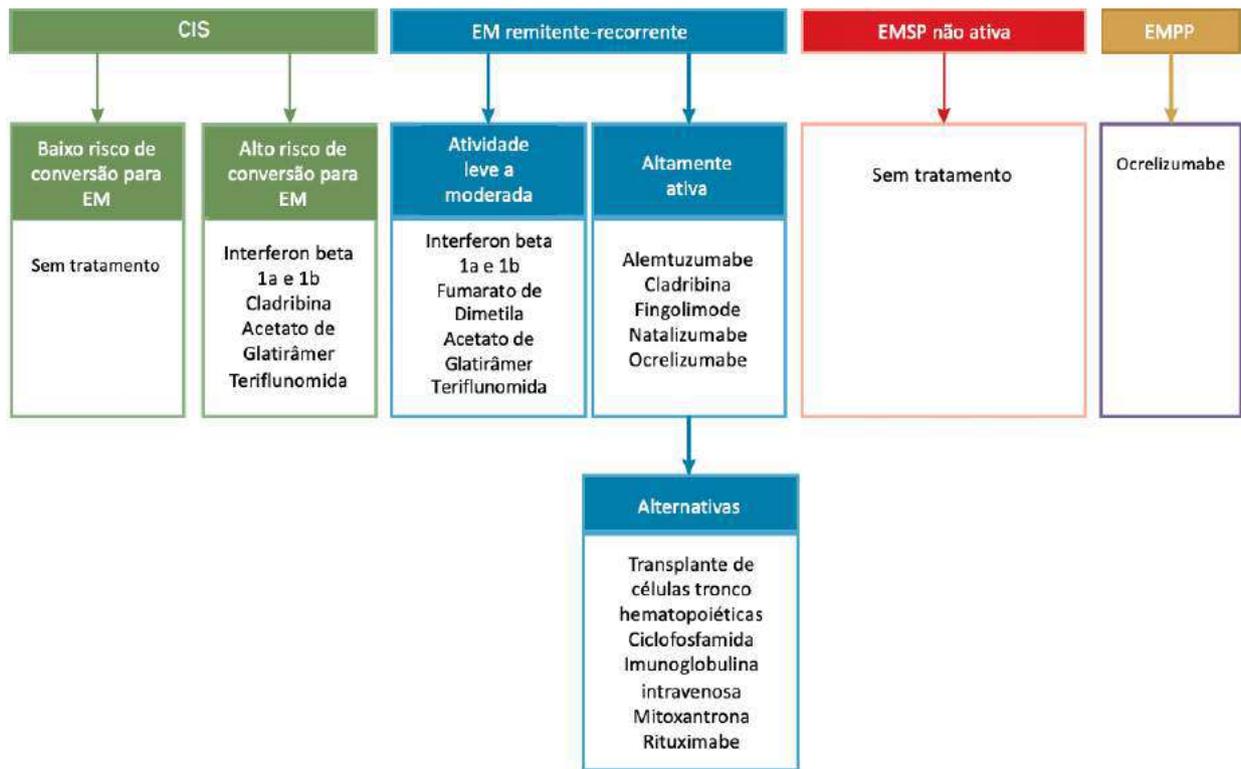



Figura 6: Fluxograma do Protocolo Brasileiro de Tratamento para EM: opções terapêuticas conforme o fenótipo da doença. CIS, Síndrome Clínica Isolada; EM, Esclerose Múltipla, EMSP, Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva; EMPP, Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva.

Fonte: Adaptado de Marques *et al.*,2018[71].

recomendado o intervalo. Em pacientes que utilizam teriflunomida e desenvolveram toxicidade hepática, a eliminação da droga através de colestiramina ou carvão ativado é recomendado. Na troca de natalizumabe por outra DMD, não é preconizado um intervalo maior que quatro semanas pelo risco de rebote. Nas trocas de medicações injetáveis ou orais de primeira linha para medicações infusionais, não é recomendado intervalo de *washout*[84].

## Monitoramento dos pacientes

Para controle da doença e monitoramento da eficácia do tratamento, avaliações clínicas e estudos de RM de crânio (e caso necessário, de coluna cervical e dorsal) são realizados, inicialmente, a cada três meses, e após a estabilização do tratamento, a cada 6 a 12 meses, considerando características individuais[71,75,76].

Os exames complementares necessários para monitoramento de cada DMD estão expostos na Tabela 3: Principalmente para os usuários de Natalizumabe, devemos ficar atentos a quadros de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), possível efeito colateral desta DMD em pacientes que são portadores do vírus JC. O risco estimado de LEMP é de 4 para 1000 usuários, porém este aumenta em pacientes com índices maiores de anticorpos contra o vírus (maior ou igual a 0,9, com maior atenção para índices maiores de 1,5), bem como em usuários de natalizumabe de longa data (mais de 2 anos) e previamente imunossupressos por outros medicações[75,85]. É preconizado que seja realizado o controle do índice de anticorpos contra o vírus JC antes do início da medicação e a cada 6 meses durante seu uso[86]. Em casos de uso de natalizumabe por mais de 2 anos ou índices do anticorpo maiores que 0,9, recomenda-se a realização de imagem por RM a cada 3 a 6 meses[75].

## Vacinação na EM

A vacinação em pacientes com EM atua como auxílio para evitar doenças oportunistas preveníveis. É aconselhado que seja exposto para os pacientes os riscos destas infecções, bem como que procure por infecções latentes (como tuberculose, vírus JC e hepatite B), antes do início de uma DMD, principalmente de fingolimode, natalizumabe, cladribina, alemtuzumabe e ocrelizumabe. É recomendado que as vacinas de hepatite B e do vírus varicela-zoster sejam dadas 4 a 6 semanas antes do início de alguma DMD, quando paciente não previamente imunizado. Todos os pacientes devem receber a vacina anual da gripe, sendo evitadas, durante o uso de uma DMD, apenas as vacinas que contenham vivos-atenuados. Além disso, é importante realizar a vacinação na ausência de surto clínico e, se este estiver presente, aguardar até resolução do episódio para vacinar[87].

## EM na gestação

A atividade da EM se reduz durante a gestação, principalmente no último trimestre e que, nos primeiros três meses de puerpério, há um maior risco de exacerbações e surtos rebotes[88]. Em casos de pacientes que desejam engravidar, devem-se pesar os riscos de efeitos adversos no feto que uma DMD pode causar e também os riscos de descontinuar o tratamento e ter um surto grave da doença. Apesar de não haver regra nestas situações, na grande maioria das pacientes, há a recomendação de interrupção da droga durante o planejamento ou após a descoberta da gestação, sendo que, idealmente, a gestação deve ser programada para um momento em que a doença está estável há pelo menos um ano. Esta conduta permite também uma maior segurança no período de *washout* da medicação antes da gestação, além do fato que de a DMD pode ser retornada assim que iniciar o período pós-parto[89]. Há situações, principalmente aquelas em que a doença é altamente ativa, em que há maior tendência em adiar a gestação ou em manter a DMD (dependendo de qual for), mesmo com os riscos potenciais para o feto. Estudos realizados com interferon-β, acetato de glatirâmer e natalizumabe demonstraram certa segurança do uso destas durante a gestação, sendo que, destas três opções, a única categoria B para uso é o acetato de glatirâmer[90,91]. A Tabela 3 resume

Escolha da DMD

Monitorar a doença (clinicamente e por RM ) e reavaliar o fenótipo periodicamente; monitorar a tolerância e a adesão ao tratamento; monitorar medidas de segurança conforme recomendado para cada DMD

Controle satisfatório da doença, e sem intercorrências ou problemas com a DMD

Manter a DMD atual ou Se desejado e apropriado, considerar troca para uma DMD de menor potência

Efeitos colaterais intoleráveis ou complicações

Trocar a DMD para outra da mesma eficácia e nível de recomendação

Progressão ou atividade persistente da doença, porém sem modificações no fenótipo e no nível de atividade da doença

Trocar a DMD para outra da mesma eficácia e nível de recomendação

Mudança no nível de atividade ou no fenótipo da doença

Trocar para uma DMD de maior eficácia, de acordo com o novo fenótipo e novo nível de atividade da doença

Se todas as opções forem testadas, considerar troca da DMD para alguma terapia alternativa

Figura 7: Princípios gerais para avaliação do tratamento e da necessidade de troca medicamentosa. DMD, Droga Modificadora da Doença; RM, ressonância magnética.

Fonte: Adaptado de Marques *et al.*, 2018[71].

| **DMD** | **Nível de evidência de segurança** | **Período de *washout*** |
|---|---|---|
| Interferon-β | C (risco não pode ser excluído) | Não é necessário |
| Acetato de glatirâmer | B (Sem evidências de riscos em humanos nos estudos controlados) | Não é necessário |
| Teriflunomida | X (Contraindicação absoluta) | Necessária realização de protocolo de eliminação da droga através do uso de colestiramina oral ou carvão ativado. |
| Fumarato de dimetila | C | Não é necessário |
| Fingolimode | C | 2 meses |
| Natalizumabe | C | 1 a 2 meses |
| Cladribina | D (Risco potencial para o feto) | 6 meses |
| Alemtuzumabe | C | 3 a 4 meses |
| Ocrelizumabe | Sem estudos | 6 meses |

Tabela 3: Nível de segurança das principais DMD para tratamento de pacientes com EM durante a gestação e os períodos recomendados de *washout*.

Fonte: Os autores, 2021.

o grau de recomendação e de segurança da DMD durante a gestação e, também, o período de *washout* recomendado.

Na maioria dos casos, pacientes com EM acabam optando por não amamentar, visto a necessidade de retorno imediato da medicação logo após o parto. Acetato de glatirâmer e interferon-β são seguros para uso durante este período. As demais DMD devem ser evitadas por falta de evidências para uso[92].

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A EM apresenta-se de forma extremamente variada e o diagnóstico diferencial deve ser feito com outras doenças inflamatórias do SNC, tal como com outras doenças neurológicas que possam provocar sintomas focais como tumores, malformações e doenças infecciosas. O diagnóstico deve ser precoce e baseado em manifestações clínicas e achados de imagem por RM e a presença de BOC no LCR. O tratamento deve ser individualizado para cada paciente e ajustado de acordo com o monitoramento de segurança e resposta clínica, sempre com o objetivo principal de reduzir o risco de incapacidade permanente e disfunção cognitiva.

## REFERÊNCIAS


1. Orrel RW. Multiple sclerosis: The history of a disease. J R Soc Med. 2005;98(6):289.

2. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. J Clin Invest. 2012;122(4):1180-1188.

3. Kobelt G, Thompson A, Berg J, *et al*. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. Mult Scler. 2017;23(8):1123-1136.

4. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. Plos One. 2019;14(1):e0208837.

5. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2018;378:169-80.

6. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2015;14(4):406-419.

7. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. Lancet. 2018;391(10130):1622-1636.

8. Baecher-Allan C, Kashow BJ, Weiner HL. Multiple sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. Neuro 2018;97(4):742-768.

9. Absinta M, Nair G, Sati P, Cortese IC, Filippi M, Reich DS. Direct MRI detection of impending plaque development in multiple sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015;2(5):e145.

10. Franklin RJM, Goldman SA. Glia disease and repair-remyelination. Cold Spring Harb Perspect Biol 2015;7(7): a020594.

11. Aguzzi A, Barres BA, Bennett ML. Microglia: scapegoat, saboteur, or something else? Science 2013;339:156-161.

12. Ponath G, Park C, Pitt D. The role of astrocytes in multiple sclerosis. Front Immunol. 2018;9:217.

13. Ludwin SK, Rao VTs, Moore CS, Antel JP. Astrocytes in multiple sclerosis. Mult Scler. 2016;22(9):1114-1124.

14. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, *et al*. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. Brain. 2005;128(11):2705-2712.

15. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2015;14(2):183-193.

16. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world. MSIF. 2014.

17. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no 391, de 5 de maio de 2015. Protocolo Clínica e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla. 2015. p. 1–27.

18. da Gama Pereira AB, Sampaio Lacativa MC, da Costa Pereira FF, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. Mult Scler Relat Disord. 2015;4(6):572-579.

19. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, *et al*. Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):43.

20. Yeshokumar AK, Narula S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2017;30(3):216-221.

21. Vasconcelos CCF, Thuler LCS, Rodrigues BC, Calmon AB, Alvarenga RMP. Mutiple Sclerosis in Brazil: A systematic review. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2016;151:24-30.

22. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Lancet Neurol. 2015;14(3):263-273.

23. Handel AE, Williamson AI, Disanto G, Dobson R, Giovannpni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an update meta-analysis. PLoS One 2011;6(1):e16149.

24. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol 2019;18:269.

25. Simpson S Jr, Wang W, Otahal P, Blizzard L, van der Mei IAF, Taylor BV. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(11):1193-1200.

26. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, *et al*. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. PLoS Med. 2015;12(8):e1001866.

27. Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, *et al*. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. Neurology. 2011;76(6):540-548.

28. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, *et al*. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. Mult Scler. 2013;19(10):1323-1329.

29. Mielcarz DW, Kasper LH. The gut microbiome in multiple sclerosis. Curr Treat Options Neurol. 2015;17(4):344.

30. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2017;13(1):25-36.

31. Patsopoulos NA, De Jager PL. Genetic and gene expression signatures in multiple sclerosis. Mult Scler. 2020;26(5):576-581.

32. Patsopoulos NA, Barcellos LF, Hintzen RQ, *et al*. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. PLoS Genet. 2013;9(11):e1003926.

33. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, *et al*. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. N Engl J Med. 2007;357(9):851-62.

34. Baranzini SE, Oksenberg JR. The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. Trends Genet. 2017;33(12):960-970.

35. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. Lancet Neurol. 2014;13(7):700-709.

36. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. Lancet. 2017;389(10076):1336-1346.

37. McDonald WI. Relapse, remission, and progression in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2000;343(20):1486-1487.

38. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology. 1996;46(4):907-911.

39. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(10):1100-1106.

40. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, *et al*. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278-286.

41. Hou Y, Jia Y, Hou J. Natural Course of Clinically Isolated Syndrome: A Longitudinal Analysis Using a Markov Model. Sci Rep. 2018;8(1):10857.

42. De Stefano N, Giorgio A, Tintoré M, *et al*. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. Mult Scler. 2018;24(2):214-221.

43. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, *et al*. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. PLoS One. 2014;9(3):e90509.

44. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. Lancet Neurol. 2012;11(2):157-69.

45. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, *et al*. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162-173.

46. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. Lancet Neurol. 2014;13(1):83-99.

47. Ruet A, Deloire M, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. Neurology. 2013;80(16):1501-1508.

48. DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies. Drugs. 2003;63(2):153-166.

49. Guimarães J, Sá MJ. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Front Neurol. 2012;3:74.

50. Oset M, Stasiolek M, Matysiak M. Cognitive Dysfunction in the Early Stages of Multiple Sclerosis-How Much and How Important? Curr Neurol Neurosci Rep. 2020;20(7):22.

51. Deloire MS, Salort E, Bonnet M, *et al*. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(4):519-526.

52. Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, *et al*. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. Neurology. 2010;75(23):2121-2128.

53. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, *et al*. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2015;14(3):302-317.

54. Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. Int Rev psychiatry. 2017;29:463-472.

55. Ayache SS, Chalah MA. Fatigue in multiple sclerosis – Insights into evaluation and management. Clin Neurophysiology. 2017;47:139-171.

56. Braley TJ, Segal BM, Chervin RD. Hypnotic use and fatigue in multiple sclerosis. Sleep med. 2015;16(1):131-137.

57. Rizzo MA, Hadjiminchael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. Mult Scler. 2004;10(5):589-595.

58. Drulovic J, Basic-Kes V, Grgic S, *et al*. The Prevalence of Pain in Adults with Multiple Sclerosis: A Multicenter Cross-Sectional Survey. Pain Med. 2015;16(8):1597-1602.

59. Lew-Starowicz M, Gianotten WL. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. Handb Clin Neurol. 2015;130:357-370.

60. Veauthier C, Paul F. Sleep disorders in multiple sclerosis and their relationship to fatigue. Sleep Med. 2014;15:5-14.

61. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, *et al*. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162-173.

62. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, *et al*. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. Brain. 2019;142(7):1858-1875.

63. Bot JC, Barkhof F, Polman CH, *et al*. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. Neurology. 2004;62(2):226-233.

64. Wildner P, Stasiolek M, Matysiak M, Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS disease. Mult Scler Rel Dis. 2020;37:101452.

65. Dos Passos GR, Oliveira LM, da Costa BK, *et al*. MOG-IgG-Associated Optic Neuritis, Encephalitis, and Myelitis: Lessons Learned From Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Front Neurol. 2018;9:217.

66. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33, 1444–1452.

67. Tremlett H, Paty D, Debonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previouly reported. Neurology. 2006;66(2):172.

68. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. Brain. 1993;116(1):117.

69. Oreja-Guevara C, Blanco TA, Ruiz LB, Pérez MAH, Meca-Lallana V, Ramió-Torrentà L. Cognitive dysfunctions and assessments in multiple sclerosis. Front Neurol. 2019;10:581.

70. Kim S, Zemon V, Rath JF, Picone M, Gromisch ES, Glubo H, *et al*. Screening Instruments for the Early Detection of Cognitive Impairment in Patients with Multiple Sclerosis. Int J MS Care. 2017;19(1):1-10.

71. Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, Jorgensen NW, Weinshenker BG, Noseworthy J. Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study. Ann Neurol. 2004;56(2):303.

72. Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: an update. Mult Scl Rel Dis. 2019;30:215-224.

73. Marques VD, dos Passos GR, Mendes MF, *et al*. Brazilian consensus for the treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Arq Neuropsiquiatr. 2018;76(8):539-554.

74. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. Neurology. 2013;81:184-192.

75. TIMSS Group. Interferon beta-lb is effective in relapsing-remitting-multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. 1993;43:655–666.

76. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, *et al*. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376:209–220.

77. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, *et al*. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Ann Neurol. 1996;39(3):285-294.

78. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon β-1ª Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. Lancet. 1998;352(9139):1498-1504.

79. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, *et al*. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2012;11(1):33-41.

80. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. Neurology. 1993;43(4):655-661.

81. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, *et al*. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009;374(9700):1503-1511.

82. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, *et al*. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012;367(12):1087-1097.

83. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, *et al*. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2011;365(14):1293-1303.

84. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, *et al*. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014;13(3):247-256.

85. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, *et al*. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362(5):387-401.

86. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, *et al*. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsingremitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014;13(6):545-556.

87. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, *et al*. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006;354(9):899-910.

88. Giovannoni G, Comi G, Cook S, *et al*. A placebo-controlled rial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362(5):416-426.

89. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, *et al*. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after diseasemodifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012;380(9856):1829-1839.

90. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, *et al*. Alemtuzumab versus interferon beta 1ª as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012;380(9856):1819-1828.

91. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, *et al*. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):221-234.

92. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, *et al*. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):209-220.

93. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, *et al*. Pratice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Neurology 2018;90(17):777-788.

94. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, *et al*. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler 2018;24(2):96-120.

95. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, *et al*. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. Brain. 2010;133(7):1914-1929.

96. Hirst C, Ingram G, Pearson O, Pickersgill T, Scolding N, Robertson N. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. J Neurol. 2008;255(2):280-287.

97. Vercellino M, Romagnolo A, Mattioda A, *et al*. Multiple sclerosis relapses: a multivariable analysis of residual disability determinants. Acta Neurol Scand. 2009;119(2):126-130.

98. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas–Esclerose Múltipla. Ministério da Saúde, 2019;455.

99. Stein MS, Liu Y, Gray OM, *et al*. A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology. 2011;77(17):1611-1618.

100. Kampman MT, Steffensen LH, Mellgren SI, Jørgensen L. Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial. Mult Scler. 2012;18(8):1144-1151.

101. Bhargava P, Cassard S, Steele SU, *et al*. The vitamin D to ameliorate multiple sclerosis (VIDAMS) trial: study design for a multicenter, randomized, double-blind controlled trial of vitamin D in multiple sclerosis. Contemp Clin Trials 2014;39(2):288-293.

102. Gross RH, John R, Corboy MD. Monitoring, Switching, and Stopping Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. Continuum. 2019;25(3):715-735.

103. Treadaway K, Cutter G, Salter A, *et al*. Factors that influence adherence with diseasemodifying therapy in MS. J Neurol. 2009;256:568–576.

104. Vargas DL, Tyor WR. Update on disease-modifying therapies for multople sclerosis. J investig Med. 2017;65:883-891.

105. Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, *et al*. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2019;93(13):584-594.

106. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med. 1998;339(5):285-291.

107. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, *et al*. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. Can J Neurol Sci. 2020;47(4):437-455.

108. Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick D, Tremlett H. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. Neurology. 2012;79(11):1130-1135.

109. Coyle PK. Multiple Sclerosis and Pregnancy Prescriptions. Exp Op Drug Saf. 2014;13(12):1565-1568.

110. Langer-Gould AM. Pregnancy and Family Planning in Multiple Sclerosis. Continuum 2019;25(3):773-792.

# CAPÍTULO 26

## NEUROMIELITE ÓPTICA

**Mario Teruo Sato**

**Duana Bicudo**

**Henry Koiti Sato**

### INTRODUÇÃO

Queixas neuroftalmológicas são frequentes no cenário da urgência e emergência, em especial em casos de trauma e perda visual aguda, exigindo do clínico as habilidades para suspeitar, identificar, manejar e reconhecer quando encaminhar os acometimentos neuroftalmológicos para um especialista. Este capítulo aborda as principais afecções visuais concomitantes às neurológicas, dentre elas doenças do nervo óptico como a neurite óptica, neuropatia óptica isquêmica e papiledema, além de alterações no campo visual e diplopia.

### DOENÇAS DO NERVO ÓPTICO

Refere-se às doenças que afetam o nervo óptico, principalmente a neurite óptica, neuropatia isquêmica e papiledema. Outras incluem neuropatia óptica infecciosa, traumática, tóxica, infiltrativa, mitocondrial e compressiva.

Se tratando de doenças do nervo óptico, o principal sintoma é a baixa da acuidade visual (BAV) geralmente acompanhada de perda da sensibilidade do contraste, obscurecimento da visão e discromatopsia acentuada.

### Neurite Óptica

É uma condição inflamatória e desmielinizante do nervo óptico (NO) ocorrendo, geralmente sob a forma idiopática ou associada à esclerose múltipla (EM), que ocorre frequentemente em mulheres caucasianas de idade entre 20 a 40 anos[1]. Outras causas de neurite óptica são as infecciosas (sífilis, doença de Lyme, doença da arranhadura do gato, Varicela-zoster e neurocriptococose), as parainfecciosas (após infecções virais ou imunizações, sobretudo em crianças), as associadas a doenças sistêmicas autoimunes, neuropatia óptica inflamatória crônica recorrente, espectro da neuromielite óptica (NMO) e doença associada ao anticorpo da glicoproteina da mielina dos oligodendrócitos[2].

### Fisiopatologia

Ocorre uma desmielinização inflamatória do NO, acredita-se que o mecanismo principal seja autoimune, tendo uma conhecida ativação de linfócitos T com liberação de citoquinas e outros fatores pró-inflamatórios. Alterações na ativação de linfócitos B contra a mielina podem ser demonstradas no líquido cefalorraquidiano (LCR), porém os processos e antígenos específicos são ainda desconhecidos[3].

Dentre os casos de neurite óptica em associação com esclerose múltipla (EM), suspeita-se de uma suscetibilidade genética relacionada ao antígeno leucocitário humano (HLA)[4].

### Quadro clínico

Redução da acuidade visual (AV), progressiva em horas ou dias, associada à discromatopsia acentuada, embaçamento visual, escotomas visuais e *flashes* luminosos (fotopsia). Geralmente ocorre unilateralmente em 90% dos casos, o acometimento bilateral é mais comum em crianças após um quadro viral[5].

A BAV varia entre 20/25 a 20/190 (AV média de

20/60) dependendo do estudo, cerca de 11% dos pacientes com neurite óptica apresentam AV de 20/20[6]. Os escotomas costumam ser centrais, mas diversas outras formas são possíveis.

Dor ocular, geralmente leve que piora com a movimentação ocular, ocorre em aproximadamente 90% dos casos (inflamação da bainha do NO no ápice orbitário onde há proximidade dos músculos extraoculares)[7].

Existe, também, a alteração do reflexo fotomotor: reflexo fotomotor reduzido ou abolido, reflexo consensual preservado e presença de defeito pupilar aferente relativo (DPAR) (um sinal de anomalia unilateral na via aferente do reflexo pupilar).

Presença ou relato do fenômeno de Uhthoff (ocorre em alguns processos desmielinizantes, quando o aumento da temperatura corporal leva à piora da sintomatologia). Paciente pode queixar-se de piora dos sintomas após exercícios físicos, por exemplo[8].

## Diagnóstico

O diagnóstico é baseado predominantemente na história e características clínicas. Os exames que auxiliam no diagnóstico consistem em:

- exame oftalmológico completo com ênfase em: teste de AV, teste do reflexo fotomotor com a técnica da iluminação alternada rápida, com transiluminador adaptado ao cabo do oftalmoscópico direito, ou na ausência deste, com a luz do oftalmoscópico direto, para detectar o DPAR em casos de neurite retrobulbar assimétrica (que afeta mais um dos olhos).

- oftalmoscopia direta: em 2/3 dos casos, a papila é normal (neurite retrobulbar) e em 1/3 há edema de disco óptico e hiperemia[7].

Nos pacientes com a neurite óptica típica como primeiro sinal desmielinizante, a ressonância magnética (RM) de crânio contrastada, nas sequências T1 com saturação de gordura e T2 são recomendadas. Na imagem, geralmente é visível neurite retrobulbar, observada através de um hipersinal em T1 com saturação de gordura com impregnação de contraste na fase aguda. Nas sequências baseadas em T2 existe a presença de hiperintensidade do nervo afetado. Exames mais específicos que podem ser úteis: perimetria computadorizada, teste de cores (tabela de Ishihara, d15 Farnsworth ou tabela de HRR- Hardy-Rand-Rittler), punção lombar, potencial evocado visual por padrão reverso (PEV-PR), tomografia de coerência óptica (OCT) e raio-X de tórax[9-11].

Dentre os principais diagnósticos diferenciais estão: neuropatia óptica isquêmica (geralmente indolor e ocorre em pacientes com mais de 50 anos); oclusão vascular retiniana (fundoscopia apresenta lesões características); síndromes compressivas; e doenças infecciosas.

## Prognóstico

O prognóstico a longo prazo da neurite óptica típica permanece bom, aproximadamente 90% dos pacientes se recuperam com AV de 20/40 ou melhoram em 6 meses, independentemente do uso de corticoesteroides. Embora a recuperação da AV seja a regra, pequenas sequelas visuais são comuns como a discromatopsia, perda do contraste visual, escotomas, resposta pupilar deficiente, alterações da papila da fundoscopia, PEV-PR e OCT persistentemente alterado[8]. A neurite óptica associada a NMO possui pior prognóstico e necessita de pronto atendimento para evitar sequela grave.

Frequentemente, os casos são episódios isolados, entretanto, aqueles associados a EM costumam ser recorrentes e sem o manejo adequado podem deixar déficits visuais sequelares progressivos e atrofia óptica, detectada à fundoscopia pela palidez, especialmente na sua porção temporal, que se desenvolve de 4 a 6 semanas[8].

## Conduta

Todo paciente com diagnóstico oftalmológico de neurite óptica deve ser avaliado por um neurologista e, se possível, ser submetido a

uma RM de crânio contrastada com gadolínio. O tratamento vai depender da associação ou não com EM ou presença de sinais de risco para seu desenvolvimento (Quadro 1).

## NEUROPATIA ÓPTICA ISQUÊMICA

É a isquemia do nervo óptico (NOI), é a neuropatia óptica aguda mais comum em pacientes idosos, é causada pela redução do fluxo sanguíneo nos vasos que suprem a parte anterior do NO (NOIA), cursa com edema de papila ou posterior (NOIP), sem edema de papila, sendo esta última rara, relacionada à anemia e hipotensão severas que revertidas podem levar a melhora do quadro.

A NOIA corresponde a 90% dos casos de neurite óptica isquêmica**,** divide-se em duas formas: NOIA não arterítica (NOIA-NA) e a NOIA arterítica (NOIA-A)[14].

### Neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (NOIA-NA)

Quadro mais comum, acomete geralmente pessoas entre 45 a 65 anos. Não possui causas identificadas, alguns fatores associados são diabetes, hipertensão, presença de hipotensão noturna, apneia do sono, cirurgias e traumas com hipotensão prolongada[2]. Medicamentos relacionados são a amiodarona, vasoconstritores (descongestionante nasal), drogas para disfunção erétil, alfa interferon e sumatriptana.

No quadro clínico típico o paciente queixa-se de BAV súbita, unilateral, indolor, geralmente ao acordar. Ao exame físico, nota-se também a presença do DPAR e papila contralateral congesta (sem escavação).

A fundoscopia geralmente mostra um edema de disco óptico segmentar e hemorragias peripapilares. Os exames de imagem geralmente estão normais, a RM de órbitas contrastada e com saturação de gordura pode auxiliar a excluir outras causas de BAV. Após algumas semanas do episódio, geralmente, há resolução do edema, mas algumas sequelas podem permanecer como palidez papilar. Na perimetria computadorizada, geralmente, nota-se escotoma altitudinal.

### Manejo

Não existe tratamento estabelecido para NOIA-NA. Entretanto, os pontos mais relevantes no manejo são: distinguir o quadro de uma NOIA-A, detectar e controlar os riscos vasculares em caso de NOIA-NA. Algumas sugestões estão apresentadas no Quadro 2:

### Neuropatia óptica isquêmica anterior arterítica (NOIA-A)

Quadro mais raro de NOIA (5%), frequentemente secundário a uma vasculite, geralmente afeta pacientes com > 60 anos, em conjunto com a arterite temporal ou arterite de células gigantes[12].

No quadro clínico típico, o paciente relata BAV súbita unilateral e indolor e grave (60 % dos casos pior que 20/200). Diplopia transitória ou permanente (devido a isquemia nervosa ou dos músculos extrínsecos do olho) pode preceder a BAV em até 10% dos pacientes[1]. A fundoscopia geralmente mostra um edema de disco óptico pálido e hemorragias peripapilares ou palidez papilar.

Por acometer pacientes com vasculites sistêmicas, pode apresentar associado: emagrecimento, astenia, dor no pescoço ou couro cabeludo, claudicação de mandíbula, febre, nódulos temporais dolorosos ou episódios prévios de amaurose fugaz. No entanto, muitos pacientes não os apresentam (forma oculta em 20 % dos casos), sendo obrigatória a triagem com exames laboratoriais para vasculites em pacientes com NOIA[2].

### Conduta

É uma urgência oftalmológica, deve ser tratada imediatamente, pois pode evoluir em poucos dias com acometimento ocular contralateral e/ou do sistema nervoso central se não tratada (Quadro 3).

| Pulsoterapia | • nos casos de neurite óptica, a pulsoterapia com metilprednisolona intravenosa (IV) acelera a recuperação da função visual no curto prazo, em especial de campo visual, sensibilidade do contraste e visão das cores. Entretanto, a pulsoterapia a longo prazo (6 meses após o episódio) não parece influenciar na função visual final ou na formação de atrofia do NO. Corticosteroides via oral (VO) isolados não são recomendados, pois mostraram aumentar a recorrência da neurite óptica nos primeiros 2 anos[11].<br>• o esquema para os pacientes com neurite óptica idiopática, com nenhuma ou menos de duas lesões na RM central baseia-se em pulsoterapia com metilprednisolona IV 1000 mg, em dose única, por 3 a 5 dias seguida de prednisona 1 mg/kg por dia por 11 dias.<br>• nos pacientes pediátricos, a pulsoterapia direciona-se para casos mais reservados como os com presença de baixa de AV severa ou acometimento bilateral [11]. |
|---|---|
| Alternativas em estudo | • imunoglobulina IV e plasmaferese são terapias imunomodulatórias que talvez possam oferecer benefício adicional em casos de neurite óptica grave com pouca resposta a corticoterapia. Nos casos suspeitos de neurite óptica infecciosa é prudente iniciar antibioticoterapia assim que possível[13]. |

Quadro 1: Manejo da neurite óptica.

Fonte: Os autores, 2020.

| NOIA-NA | • investigação de fatores de risco cardiovasculares incluindo hipertensão arterial sistêmica, diabetes, tabagismo e obesidade<br>• se possível, modificar regime anti-hipertensivo que possa gerar hipotensão noturna (retirar medicamento a noite)<br>• avaliar apneia do sono com polissonografia e se necessário uso de CPAP.<br>• pesquisar causas de NOIA arterítica (VHS, PCR).<br>• injeções intravítreas de agentes anti-fator de crescimento vascular endotelial (anti-VEGF) ou glicocorticoides são efetivos em reduzir edema de disco óptico mas não parecem melhorar a visão final do paciente[2]<br>• glicocorticoides orais devem ser considerados somente em casos de pacientes com NOIA-NA com edema persistente de disco óptico, piora atípica progressiva em um período maior que 2 a 3 semanas ou acometimento bilateral[2] |
|---|---|
| Orientação | • orientação quanto ao prognóstico visual: a visão pode oscilar, melhorando ou piorando pouco nos primeiros 6 meses após o episódio [2]. A recorrência de NOIA-NA no mesmo olho é menor do que 5%. O risco em 5 anos de acometimento bilateral gira em torno de 12-15%[14] |

Quadro 2: Manejo da neuropatia óptica não arterítica.

Fonte: Os autores, 2020.

Se não tratada o quadro se torna bilateral em dias/semanas em pelo menos 50% dos casos. Apesar de eficaz em impedir o acometimento no olho não afetado, os glicocorticoides geralmente não revertem a perda visual existente no olho afetado[14].

## PAPILEDEMA

É o edema de disco óptico secundário à hipertensão intracraniana (HIC). A etiologia da HIC pode ser conhecida (massas no sistema nervoso central, hemorragia intracraniana, trauma, hidrocefalia, anomalias de crânio, meningites e trombose venosa central) ou idiopática.

### Quadro clínico

Geralmente apresenta-se como obscurecimentos visuais (agudos, transitórios e de duração de segundos) que geralmente são bilaterais e simétricos, mas podem se apresentar unilateralmente ou assimétricos em 10% dos casos[16].

De acordo com a causa e o grau de elevação da pressão liquórica, pode haver a tríade de bradicardia, hipertensão e bradipneia, assim como cefaleia (progressiva, de moderada-severa intensidade, com piora matinal e na posição de decúbito dorsal), diplopia horizontal transitória (por paresia/paralisia do VI par craniano), náuseas, vômitos repentinos e *tinnitus* pulsátil[12].

No papiledema, a AV não está afetada, a não ser em casos de papiledema severo de longa duração, acompanhado de edema macular e hemorragias. Não há dor ocular e raramente ocorre discromatopsia, auxiliando assim a diferenciar de outras causas de edema de disco óptico.

### Diagnóstico

Na presença de uma clínica característica a oftalmoscopia direta faz o diagnóstico, revelando uma papila elevada, borrada (bordos indefinidos), perda da escavação central e hiperemia (Figura 1). Na medida que a síndrome progride, surgem hemorragias, exsudatos “duros” e dilatações venosas na papila ou região peripapilar. Outras ferramentas que auxiliam no diagnóstico do papiledema são: perimetria computadorizada, retinografia, angiofluoresceinografia, OCT, neuroimagem e punção lombar.

### Hipertensão intracraniana idiopática

Hipertensão intracraniana idiopática (HII), também conhecida como pseudotumor cerebral primário, é um diagnóstico de exclusão feito a partir de critérios específicos. Geralmente, afeta mulheres jovens em idade fértil e obesas – índice de massa corpórea (IMC) >30,0 $Kg/m^2$ –, mas pode ser vista em qualquer sexo, idade e mesmo em pacientes com IMC normal.

Fatores de risco para HIC não idiopática são: uso de substâncias como anticoncepcionais, lítio, hormônios (de crescimento, tireoidianos), análogos de vitamina A, antibióticos como (nitrofurantoína, tetraciclinas, minociclina) e corticoides.

No quadro clínico típico há presença de HIC (geralmente com pressão de LCR superior a 25cm de água medida na posição de decúbito lateral), LCR com composição normal e nenhuma evidência de outras etiologias que justifiquem o quadro. Predominam cefaleia (presente em 90% dos casos), obscurecimentos transitórios, visão borrada, diplopia horizontal, deterioração visual e *tinnitus* pulsátil[16].

No exame oftalmológico, pode haver BAV e defeitos de campo visual à confrontação. A oftalmoscopia faz o diagnóstico, revelando uma papila elevada, borrada (bordos indefinidos), perda da escavação central e hiperemia. Na medida que a síndrome progride, surgem hemorragias, exsudatos “duros”, dilatações venosas na papila/peripapilar e até exsudatos algodonosos. Em caso de dúvida a angiofluoresceinografia mostra o vazamento do contraste na papila (confirma o papiledema), o que ajuda a diferenciar do pseudopapiledema (drusas), bem como o OCT.

### Conduta

Os principais objetivos do tratamento são

| | |
|---|---|
| NOIA-A | • os exames laboratoriais de velocidade de hemossedimentação (VHS), nível de proteína C reativa (PCR), hemograma completo com contagem de plaquetas e fibrinogênio.<br>• internação e pulsoterapia com metilprednisolona, 1 g/dia intravenoso (IV) por 3 dias, seguida de corticoterapia oral guiada pelos sintomas e marcadores inflamatórios [2].<br>• a prednisona via oral (VO), se for usado em monoterapia, recomenda-se uma dosagem de 1-2 mg/kg/dia (80-120 mg de prednisona). A terapia de manutenção nessa dosagem deve ser mantida por pelo menos 4-6 semanas até normalização dos sintomas sistêmicos e laboratoriais, seguindo então com o desmame adequado e acompanhamento cuidadoso dos níveis de VHS e PCR. Regimes em dias alternados não são recomendados, pois foram associados a um efeito rebote da arterite. Recorrência dos sintomas ou aumento dos níveis de VHS e PCR ocorrem em aproximadamente metade do pacientes no desmame, nesses casos deve ser considerado retornar a dose do corticosteroide anterior a última redução [15]<br>• controle de comorbidades clínicas e efeitos colaterais dos glicocorticoides<br>• a biopsia da artéria temporal é padrão-ouro para o diagnóstico: deve ser realizada para confirmação diagnóstica, preferencialmente nos primeiros 3 dias do início do tratamento [2]. A arterite temporal é muito responsiva aos glicocorticoides, com imediata redução de sintomas como cefaleia, dor em couro cabeludo, astenia, febre e mialgia |
| Orientação | • orientação quanto ao prognóstico visual: apenas 4-15% dos pacientes com NOIA-A têm melhora na função visual com a terapia. Quando ocorre, há melhora na acuidade visual, mas presença e persistência de severos defeitos no campo visual [15] |

Quadro 3: Manejo da neuropatia óptica isquêmica anterior arterítica.

Fonte: Baseado em Martins *et al.*, 2016[2]; e, Rucker *et al.*, 2004[15].

| | NOIA-A | NOIA-NA |
|---|---|---|
| Idade | > 60 anos | Adulto jovem (45-65 anos) |
| Sexo | F > M | M = F |
| HMP | PMR | Doenças cardíacas, hipotensão noturna, apneia do sono, HAS, Db |
| Sintomas | Cefaleia, amaurose fulgaz, claudicação mandibular, sensibilidade no couro cabeludo, perda de peso, febre, anorexia | Nenhum |
| AV | > 20/200 (60 %) | 20/20 a PL, > 20/200 (20 %) |
| CV | Déficit altitudinal, defeito arqueado, perda difusa do CV ou de CV central | Déficit altitudinal |
| DO | Edema difuso pálido, na evolução faz escavação | Hiperemia, hemorragia em chama de vela |
| Olho oposto | Aparência normal ou escavado | Sem escavação, DO congesto |
| Retina | Isquemia da coroide, oclusão da ACR, oclusão da a. cílio-retiniana | Doença de base |
| AFG | Retardo do enchimento coroídeo | ↓ perfusão do DO |
| Evolução | Raro melhora da AV | Melhora da AV em 43 % |
| Olho oposto | Envolvimento 54 – 95 % | 15 % em 5 anos |

Tabela 1: Diferenciação entre NOIA-A da NOIA-NA.

Fonte: Os autores, 2021.

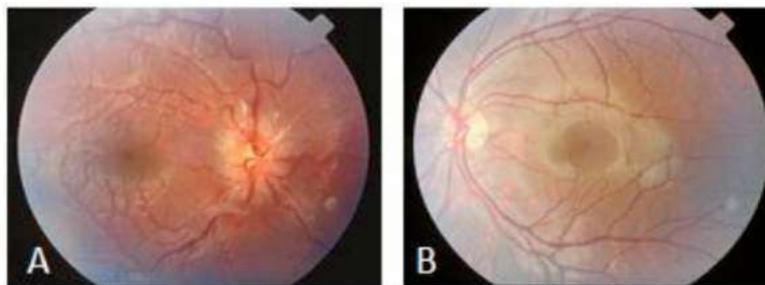



Figura 1: **A**. fundoscopia apresentando papiledema de olho direito (paciente 1). **B**. fundoscopia normal de olho esquerdo (paciente 2).

Fonte: Os autores, 2020.

o alívio dos sintomas e preservação da visão. HII secundária a massas intracranianas, malformação de Chiari ou hidrocefalia são tipicamente tratadas cirurgicamente. Na ausência de lesões cirúrgicas, os pacientes devem ser submetidos ao *screening* de causas secundárias e tratados de acordo. Medicações como causa da HII devem ser adequadamente descontinuadas, sempre que possível, e com acompanhamento do especialista.

Pacientes com papiledema mínimo, sem perda visual e sem outros sintomas podem se beneficiar de tratamento conservador e monitorização frequente de possível perda visual ou novos sintomas.

## ALTERAÇÕES DE CAMPO VISUAL

### Introdução

O exame do campo visual (CV) é fundamental na abordagem de distúrbios neurológicos que apresentam acometimento do sistema visual. O CV corresponde a uma área no espaço que o olho imóvel percebe durante a fixação central[17]. A visão pode ser afetada por acometimento em qualquer ponto do sistema visual, dos olhos aos lobos occipitais.

O diagnóstico e a topografia da lesão se dão a partir do padrão, evolução e severidade dos defeitos apresentados. A perimetria é útil, então, para detectar, quantificar e acompanhar os déficits do CV. Dentre as principais modalidades de perimetria estão a de confrontação, a computadorizada e a manual.

O exame de confrontação tem considerável acurácia em determinar a topografia anatômica da lesão, é o exame que o neurologista pode fazer no leito do paciente e a forma ideal de sua testagem é avaliar cada olho separadamente. A perimetria manual no campímetro de Goldmann é útil em avaliar o CV central e periférico[17].

A perimetria computadorizada tornou-se padrão-ouro na avaliação do CV na última década, em especial, pela menor exigência técnica e praticamente se equivale a manual em determinadas doenças (por exemplo, glaucoma), mas ainda apresenta limitações quando se trata de doenças neurológicas[18].

Quanto à clínica, vale ressaltar, que a percepção do paciente quanto à própria alteração do CV dependerá da característica e nível do déficit, perdas progressivas e lentas podem, por exemplo, passar despercebidas pelo paciente.

O ponto crucial da análise do CV é determinar se a lesão está antes, depois ou no quiasma óptico. A RM é essencial para estabelecer a causa da maioria dos déficits de CV[12]. Embora a campimetria detalhada possa sugerir uma localização específica, em muitos casos, a imagem serve para estabelecer se a lesão responsável é vascular, neoplásica ou inflamatória[19].

### Campimetria de confrontação

É a técnica recomendada na sala de emergência, em pacientes acamados com baixa concentração e em crianças. Este exame com examinadores treinados, é uma técnica simples, rápida e que deve fazer parte da rotina dos exames oftalmológico e neurológico. O CV de confrontação é um teste de triagem e os pacientes na medida do possível, devem ser submetidos posteriormente a outros tipos de perimetria. Na realização do exame, o paciente deve ficar sentado, aproximadamente a 1 metro do examinador, mesmo nível, devendo fechar um dos olhos e orientar para que o paciente fixe no olho não-ocluso ou no nariz do examinador (por exemplo, ao avaliar o CV do olho esquerdo do paciente, cobre-se o olho direito deste que fixa no olho direito do examinador). O estímulo a ser apresentado deve estar na metade da distância entre o examinador e o paciente. Por convenção inicia-se pelo olho direito, mas na prática inicia-se pelo olho de melhor visão. O paciente é questionado como vê a face do examinador. Nessa etapa do exame é possível detectar defeitos dos CV central, altitudinal ou hemianopsia; por exemplo: se ao fixar no nariz o paciente consegue ver somente a parte superior da face, provavelmente apresenta um defeito

| Farmacoterapia, perda de peso e dieta hipossódica | • a farmacoterapia, perda de peso e dieta hipossódica são a primeira linha de tratamento clínico da HII[16]<br>• perda de peso: pode isoladamente normalizar a pressão liquórica, se atingida é a melhor terapia a longo prazo. Uma perda de 5 a 10% da massa corpórea total já é suficiente para melhora dos sinais e sintomas[16] |
|---|---|
| Inibidores da anidrase carbônica | • tratamento com inibidores da anidrase carbônica, como a acetazolamida, reduz a produção de LCR e consequentemente a pressão intracraniana (PIC). O esquema de acetazolamida via oral (VO) inicia-se com 500 mg de 12 em 12h, se não houver contraindicação (em alguns casos pode-se iniciar com 1x/dia e ir aumentando para minimizar os efeitos colaterais), aumentando até uma média de 2g/dia<br>• se o esquema com acetazolamida não for tolerado pode-se recorrer a um tratamento de segunda linha com furosemida (fraco inibidor da anidrase carbônica) na dosagem de 20 mg de 12 em 12h, ajustando a dose até uma média de 40 mg 3x/dia[16]<br>• se a acetazolamida e perda de peso falharem e a perda visual for progressiva, uma derivação ventricular ou fenestração da bainha do nervo óptico deve ser realizada o mais breve possível para evitar amaurose[2]<br>• topiramato não é primeira linha de tratamento, mas vem mostrando benefícios similares ao da acetazolamida na redução da PIC. Tem eventos adversos diferentes da acetazolamida, podendo ser útil em pacientes intolerantes. Uma grande vantagem é o efeito de perda de peso associado ao seu uso[16] |

Quadro 4: Manejo do paciente com papiledema.

Fonte: Baseado em Martins *et al*., 2016[2] e;, Rigi *et al*., 2015[16].

altitudinal inferior. O examinador pode usar vários tipos de estímulos, tais como os dedos, abaixador de língua com marca e cores na sua extremidade, tampas de colírios e pequenos brinquedos. O CV de confrontação deve ser realizado nos quatro quadrantes, incluindo o hemicampo superior e inferior ao longo do meridiano horizontal e hemicampo nasal e temporal ao longo do meridiano vertical, bem como dos campos visuais central e periférico. No exame do CV periférico o examinador apresenta um estímulo simples, que move fora dos limites do campo em direção à fixação, até o ponto em que o paciente detecte o estímulo. Isso é repetido em todas direções para gerar uma isóptera periférica. Em muitas situações o teste de confrontação duplo simultâneo, que é realizado apresentando um estímulo (dedos) de forma estática ou dinâmica entre os hemicampos, detecta defeitos homônimos ou heterônimos. Na criança podem ser usados fantoches ou pedir para que esta imite os dedos, quando ela percebe o estímulo, olha em direção a este, sendo possível detectar defeitos hemianópicos. A vantagem do CV de confrontação é a sua simplicidade, flexibilidade e velocidade de aplicação, este exame pode ser realizado em qualquer local, principalmente em pacientes internados. A desvantagem é a falta de normatização, a natureza qualitativa e a limitação em se detectar defeitos sutis[17].

## Lesões pré-quiasmáticas

Abrange lesões desde as estruturas oculares às do NO, levando a padrões de escotomas (local do CV onde um objeto não é visto, em local que seria normalmente visto) específicos na perimetria computadorizada[17]. Em casos de escotoma monocular suspeita-se de uma lesão pré-quiasmática envolvendo o NO ou a retina.

### Lesões retinianas

Dentre as principais afecções retinianas que causam alterações do CV estão as distrofias maculares (por exemplo, doença de Stargardt), degeneração hereditária do epitélio pigmentar da retina (por exemplo, retinose pigmentosa), maculopatias hereditárias ou adquiridas e descolamento de retina.

### Lesões de Nervo óptico

Produzem padrões característicos de perda de CV. Danos ao polo superior ou inferior do NO, por exemplo, levam a escotomas altitudinais, típicos de neuropatias ópticas isquêmicas, podendo ocorrer também em oclusão vascular retiniana, glaucoma avançado e neurite óptica. Nos casos de papiledema ocorre um aumento da espessura da camada de fibras nervosas ao redor do disco óptico podendo levar a um aumento da mancha cega.

Lesões na porção pré-quiasmática (por exemplo, meningiomas do tubérculo da sela) geram escotoma cecocentral ipsilateral e uma quadrantopsia superior contralateral à lesão (Figura 2, item 3). Esta alteração é um importante sinal de localização de compressão pré-quiasmática e é conhecida, também, como síndrome do nervo óptico distal[17].

## Lesões quiasmáticas

No quiasma óptico as fibras das células ganglionares da região nasal da retina decussam para o trato óptico contralateral se juntando às da região temporal do olho contralateral. Sendo assim, cada trato óptico contém axônios da retina temporal ipsilateral e da retina nasal contralateral.

As fibras decussadas são mais lesionadas por compressão do que as não decussadas, dessa forma, massas na região selar causam hemianopsia bitemporal (Figura 2, item 4). A hemianopsia bitemporal geralmente passa despercebida pelo paciente (o hemicampo defeituoso em cada olho corresponde ao hemicampo intacto no olho oposto)[12].

### Déficits de campo bitemporal

- compressões simétricas do quiasma óptico, como por macroadenoma hipofisário,

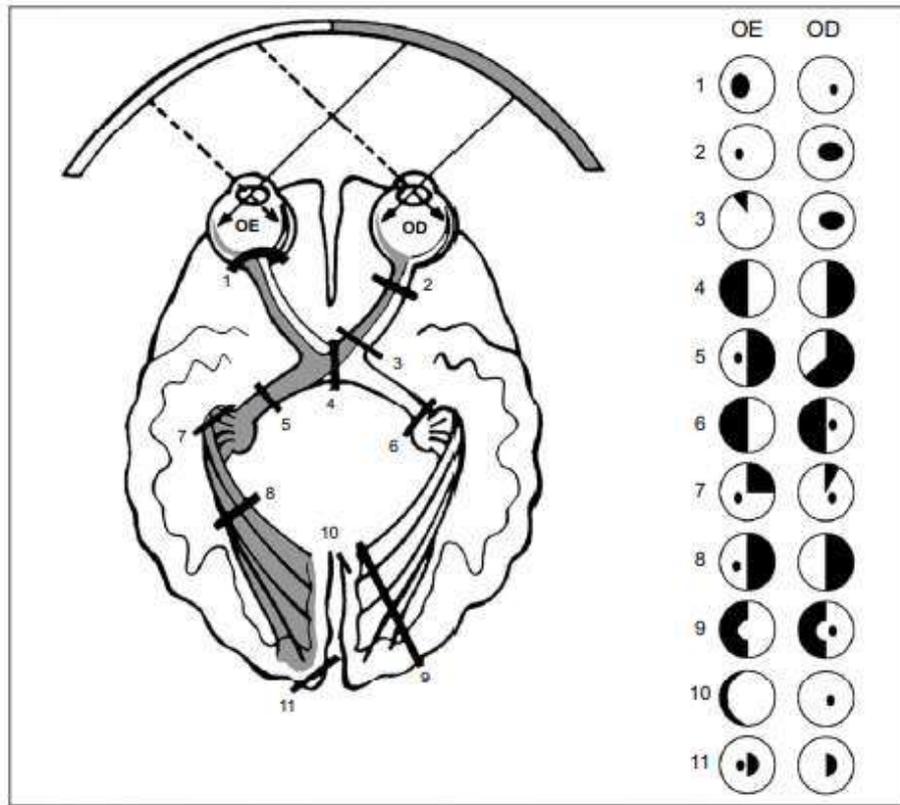



Figura 2: Local das lesões nas vias ópticas e tipos de defeitos campimétricos. **1**: lesão no disco óptico esquerdo e aumento da mancha cega no CV em olho esquerdo (OE); **2**: NO direito e escotoma cecocentral no CV de olho direito (OD); **3**: NO esquerdo pré-quiasmático com escotoma juncional (escotoma cecocentral no CV de OD e pequeno defeito temporal superior no CV do OE); **4**: quiasma com hemianopsia (cegueira de metade do CV em um ou ambos os olhos) – bitemporal; **5**: trato óptico esquerdo e hemianopsia homônima não-congruente direita; **6**: trato óptico posterior direito e hemianopsia homônima esquerda; **7**: lobo temporal esquerdo e quadrantopsia superior direita; **8**: lobo parietal esquerdo e hemianopsia homônima direita; **9**: lobo occipital direito e hemianopsia homônima esquerda com preservação macular; **10**: fissura calcarina anterior direita e abolição da crescente temporal esquerda; e **11**: ponta do lobo occipital esquerdo e escotoma hemianópico homônimo direito.

Fonte: Sato, 2013 [17].

meningioma, aneurismas volumosos do seio cavernoso e lesões quiasmáticas intrínsecas, resultam em uma hemianopsia bitemporal[19];

- a compressão inferior do quiasma, geralmente por macroadenoma hipofisário, frequentemente leva a uma quadrantopsia bitemporal superior[19];
- a compressão superior do quiasma, como por craniofaringiomas, geralmente forma uma quadrantopsia bitemporal inferior[17]; e
- compressão da parte posterior do quiasma por cima gera um escotoma hemianópico bitemporal. Já uma compressão bilateral pela margem lateral do quiasma, gera uma hemianopsia binasal.

## Lesões pós-quiasmáticas

Lesões pós quiasmáticas são difíceis de se localizar precisamente, pois lesão em qualquer segmento podem levar à hemianopsia homônima (trato óptico, corpo geniculado lateral, radiações ópticas ou córtex visual).

### Déficits de campo homônimo

- os déficits de campo homônimo se referem ao meridiano vertical e afetam o mesmo hemicampo a partir de cada olho. Um déficit de campo homônimo indica uma lesão da via visual retroquiasmática. Padrões específicos podem ajudar a localizar a lesão no trato óptico, radiações ópticas ou córtex visual (Figura 3).

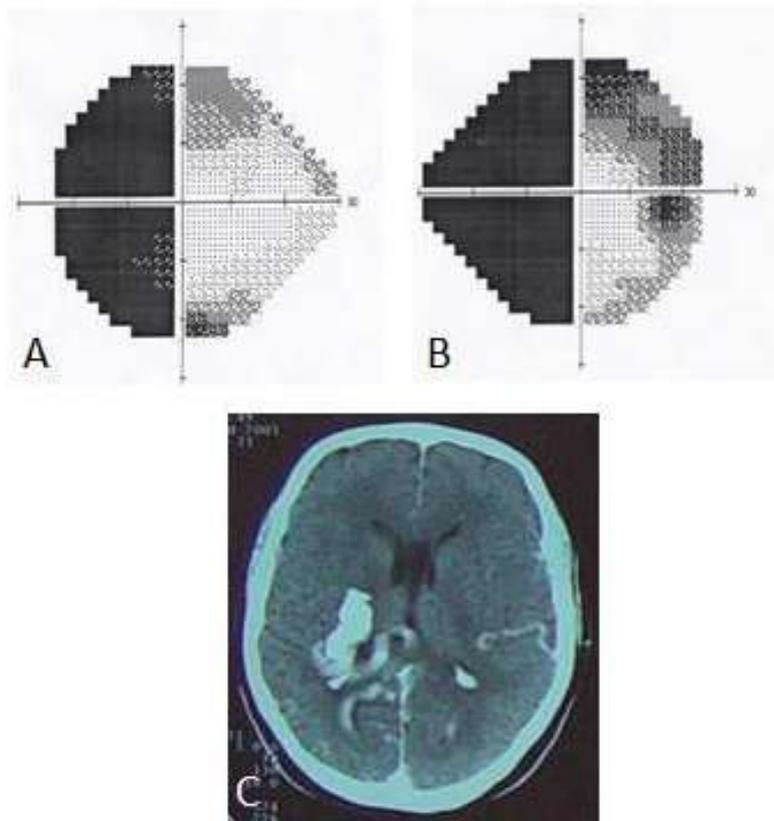



Figura 3: **A**. olho esquerdo. **B**. olho direito. **A-B**. campo visual computadorizado mostrando hemianopsia homônima à esquerda. **C**. tomografia computadorizada de crânio mostrando malformação vascular em lobo temporal e parietal à direita.

Fonte: Os autores, 2020.

## Trato óptico

- trato óptico recebe a aferência do CV contralateral, ou seja, o trato óptico direito recebe a aferência do CV esquerdo (retina temporal do OD e retina nasal do OE). Lesões no trato óptico são raras e ocorrem no traumatismo craniano, adenoma hipofisário, craniofaringioma e nas malformações vasculares[17].

## Corpo geniculado lateral

- corpo geniculado lateral recebe a aferência do CV contralateral, ou seja, o corpo geniculado lateral direito recebe a aferência do CV esquerdo (retina temporal do OD e retina nasal do OE). Lesões nesta estrutura são raras e geram hemianopsias homônimas com alta incongruência[17].

## Radiações ópticas

- lesões nas radiações ópticas anteriores tendem a ser incongruentes e quando se aproximam do córtex visual tendem a ser congruentes. Uma lesão ântero-inferior da radiação óptica produz quadrantanopia superior contralateral, um defeito homônimo incongruente clássico, que é denominado de "*pie in the sky*"[17];

- uma lesão completa da radiação óptica na porção do lobo temporal, produz quadrantanopia superior contralateral. Em contraste, uma lesão afetando as radiações ópticas na porção do lobo parietal produz quadrantanopia inferior contralateral denominado "*pie on the floor*"[17].

## Córtex visual

- tipo mais comum de defeito do CV em lesão do córtex visual é a hemianopsia homônima congruente contralateral, a qual está, frequentemente, associada à oclusão da artéria cerebral posterior cursando com uma hemianopsia homônima que poupa a região macular (córtex responsável pela mácula geralmente é suprido por colaterais da artéria cerebral média) (Figura 2, item 9)[12]. Outras causas incluem traumatismos, tumores, abcessos e desmielinização;

- as lesões corticais dependendo de sua localização levarão a diferentes padrões de CV. Lesão isquêmica bilateral do córtex visual resulta em hemianopsia homônima bilateral que pode ser de dois tipos: 1. cegueira cortical, o paciente não está consciente da sua cegueira, é denominada de síndrome de Anton e é caracterizada por cegueira bilateral, reflexos pupilares normais, fundo de olho normal, negação da cegueira e lesão occipitocortical bilateral; e 2. visão em túnel com preservação macular, resulta da oclusão bilateral das artérias cerebrais posteriores ou infarto do lobo occipital, mas com preservação da ilha central da visão, o CV periférico é contraído e a visão está preservada[12]; e

- outras causas de lesão occipital, como traumatismo ou infiltração neoplásica, tendem menos a poupar seletivamente o lobo occipital e, de forma típica, causarão uma hemianopsia que divide a mácula[19].

# DIPLOPIA

Diplopia ou visão dupla é um sintoma no qual o paciente tem a percepção de duas imagens de um mesmo objeto. A diplopia é um sintoma presente tanto no contexto de consultório quanto de urgência/emergência, sua avaliação envolve conhecimentos de múltiplas áreas especialmente as referentes à oftalmologia e neurologia. O sintoma pode se referir a um erro de refração não corrigido até um aneurisma intracraniano.

O exame direto de ducções (movimento monocular) e versões (movimento binocular) são fundamentais na investigação da diplopia, assim

como o teste de oclusão ocular, que auxilia a determinar se a diplopia persiste ou não após cobrir um dos olhos (Figura 4).

A diplopia monocular está presente quando apenas um olho está aberto. Diplopia binocular, que ocorre com os dois olhos abertos, desaparece quando um dos olhos é fechado.

Ou seja se a diplopia persistir durante a oclusão de um dos olhos, o diagnóstico é de diplopia monocular causada normalmente por defeitos intrínsecos do olho (por exemplo, defeitos corneanos, defeito refrativo não corrigido, olho seco, catarata, entre outros).

Se a diplopia melhorar durante a oclusão de um dos olhos, o diagnóstico é de diplopia binocular, gerada por um desalinhamento ocular que pode ser por defeito de junção neuromuscular, restrição da musculatura extrínseca dos olhos ou defeito neuronal.

Pacientes com diplopia binocular de início recente devem ser submetidos a anamnese detalhada, com ênfase em como as imagens se separam (vertical, horizontal ou oblíqua), se piora em determinada direção do olhar fixo ou com a fixação do olhar à distância, presença de dor, se melhora em alguma posição da cabeça, modo de início, duração, intermitência, variação diurna e associação com sistemas neurológicos ou sistêmicos, com atenção aos reflexos pupilares e à motilidade ocular extrínseca, buscando padrões de lesão nervosa do III, IV ou VI nervos cranianos (NC)[2].

Se o paciente queixa-se de diplopia, mas os olhos estão alinhados ao exame físico, o teste de oclusão deve ser realizado nas diferentes miradas do olhar, após com a cabeça inclinada ou direcionada para a direção que piora a diplopia. O teste deve ser realizado para longe e para perto. Se os movimentos oculares são completos e o desalinhamento ocular é igual em todas as direções, o desvio é concomitante e o diagnóstico é de estrabismo, se o desvio é diferente nas diferentes miradas do olhar, o desvio é incomitante e sugere paresia ou paralisia dos III, IV ou VI NC.

## Etiologias da diplopia

Dentre as etiologias da diplopia podemos citar os processos infecciosos, neoplásicos, metabólicos, degenerativos, inflamatório e vasculares. Na diplopia binocular devemos procurar por defeito de junção neuromuscular, restrição da musculatura extrínseca dos olhos ou defeito neuronal.

A diplopia restritiva pode ser devido a massas orbitais, miosite, infecção, doença tireoidiana e encarceramento muscular, sendo que o seu diagnóstico baseia-se em sinais locais do olho e exames de imagem (Figura 5).

Na diplopia por defeito de junção neuromuscular temos a miastenia *gravis*, sendo a maior causa de diplopia, que apresenta-se de forma intermitente, variável e não se limita a apenas um território de NC, as pupilas raramente são afetadas, ptose flutuante pode estar presente. Muitos pacientes apresentam a forma puramente ocular, sem qualquer evidência de acometimento sistêmico.

Se excluído o diagnóstico de miastenia *gravis* e restrição, a outra causa mais comum de diplopia binocular é lesão dos NC que inervam a musculatura extrínseca do olho[2]. Em relação às paralisias da musculatura ocular extrínseca, VI NC é o mais comumente acometido, seguido do III NC e, depois, do IV NC. O algoritmo para investigação da diplopia está exemplificado no Fluxograma 1.

## ALTERAÇÕES DO III NC

A alteração do III NC pode-se dar geralmente através de paralisia incompleta/completa, associada/isolada, lesão de núcleo e lesão de fascículo.

A paralisia do III NC pode se apresentar com envolvimento pupilar, dor severa e súbita no olho ou em volta dele, ptose média que evolui para paralisia do III NC completa, em horas ou pouco dias. Na paralisia do III NC o olho apresenta-se para baixo e para fora, neste caso deve se afastar aneurisma de

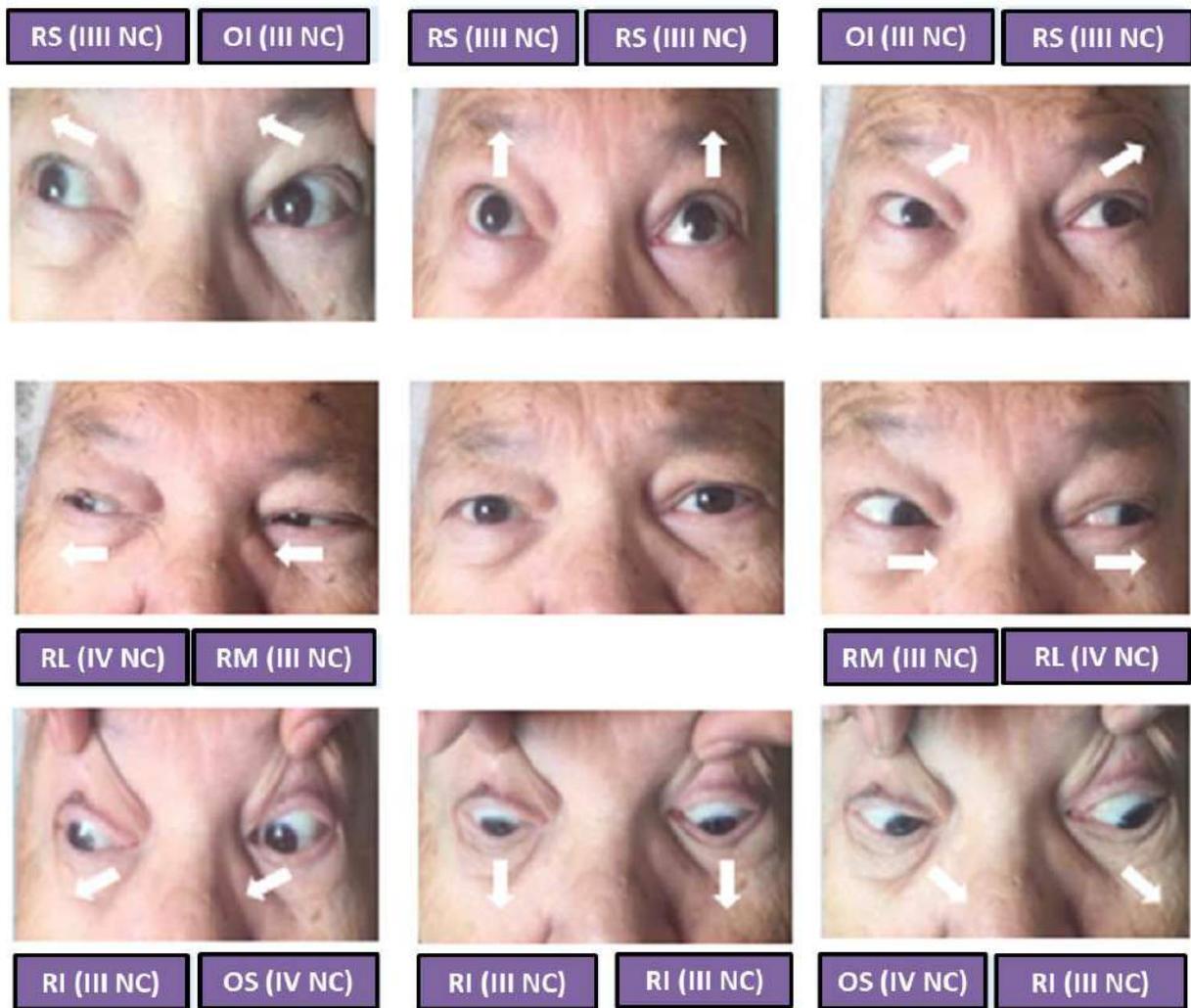



Figura 4: Exame da motilidade ocular extrínseca. Direção da mirada indicada pelas setas. RS = músculo reto superior, OI = músculo oblíquo inferior, RL = músculo reto lateral, RM = músculo reto medial, RI = músculo reto inferior, OS = músculo oblíquo superior, III NC (nervo craniano oculomotor), IV NC (nervo craniano troclear) e VI NC (nervo craniano abducente).

Fonte: Os autores, 2020.

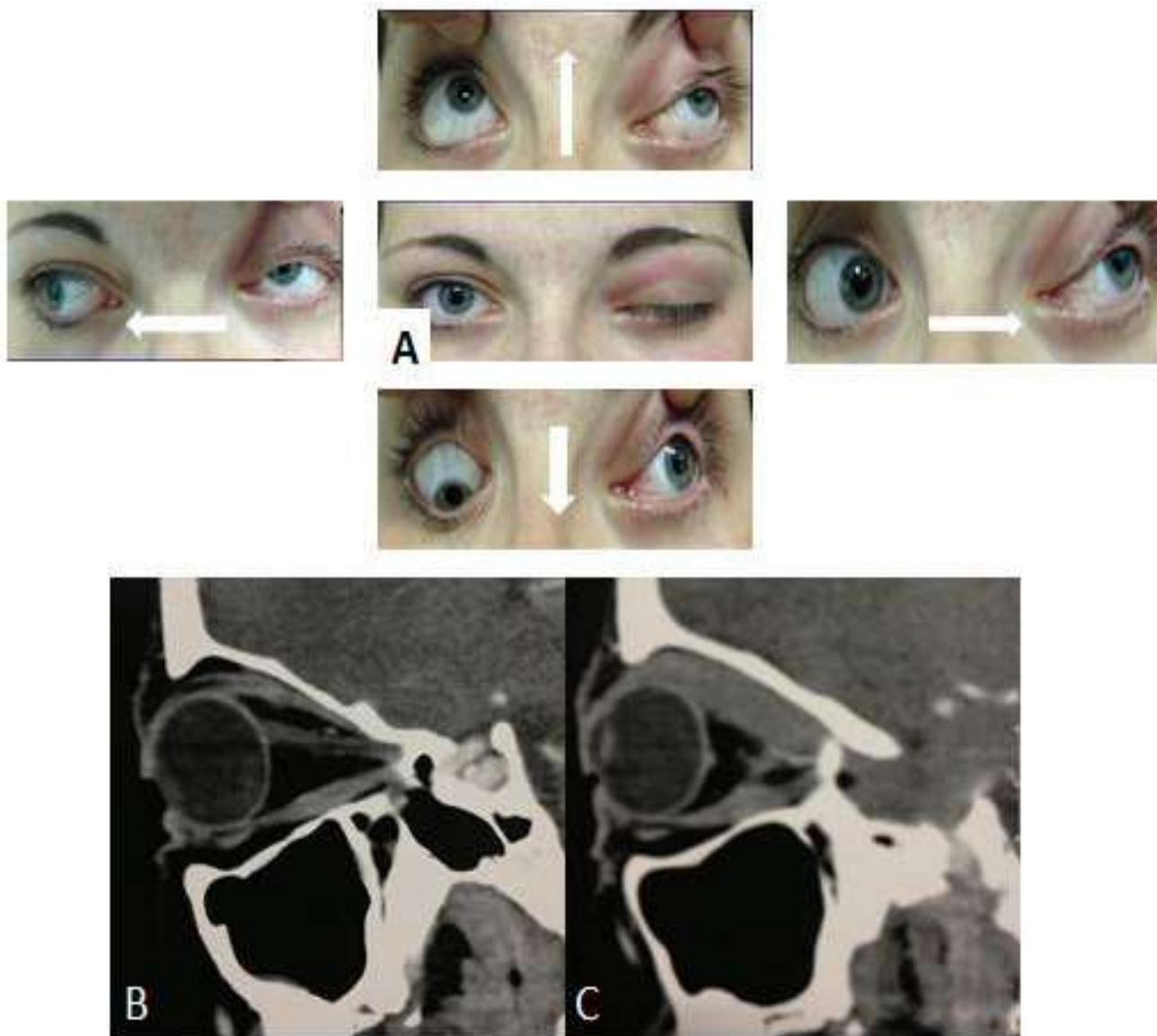
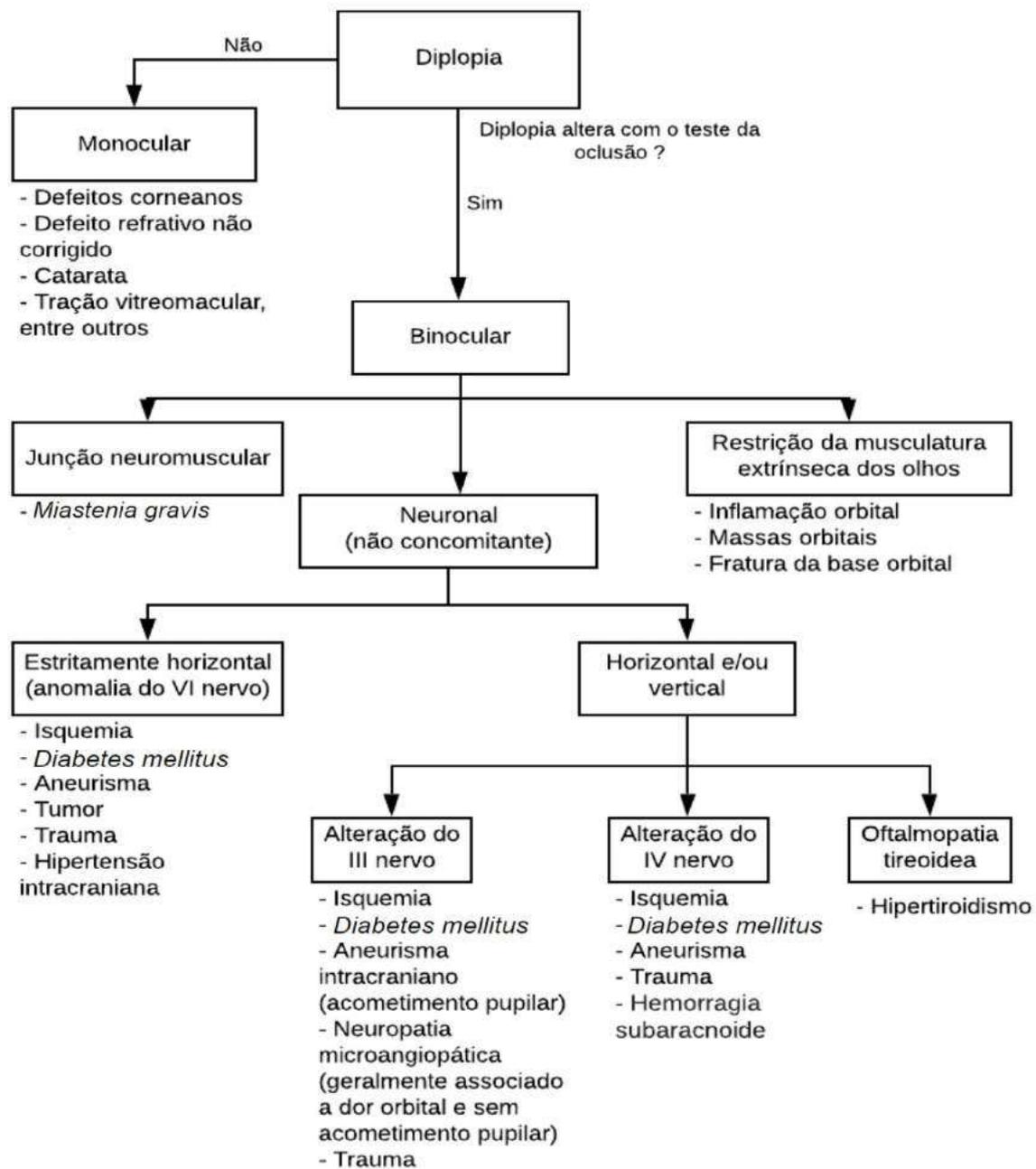



Figura 5: **A**. paciente apresenta hiperemia e ptose em pálpebra do olho esquerdo (OE) e restrição na supraversão e infraversão. **B**. TC de crânio com olho direito (OD) normal. **C**. TC do crânio com espessamento do músculo reto superior e inferior de OE.

Fonte: Os autores, 2020.

Fluxograma 1. Esquema para investigação da diplopia.

Fonte: Adaptado de University of Calgary, 2021[20].

artéria comunicante posterior ou no topo da artéria basilar (Figura 6).

## Etiologias de alterações do III NC

No espaço subaracnoideo o III NC está vulnerável a aneurisma, meningite, tumor, infarto e compressão (por exemplo, herniação uncal). Um aneurisma em expansão da artéria comunicante posterior é causa importante de paralisia do III NC. Cerca de 90% dos pacientes com aneurisma sintomático sem ruptura apresentam paralisia do III NC[21]. Neuroimagem deve ser obtida para excluir as hipóteses[19].

A paralisia nuclear ou fascicular do III NC é tipicamente devida a infarto do mesencéfalo, outras possíveis causas de doença mesencefálica incluem os tumores, malformações vasculares, abscessos, desmielinização e distúrbios inflamatórios[19].

Na lesão do núcleo do III NC, especificamente, há ptose bilateral (o núcleo caudal central supre ambos os músculos levantadores da pálpebra) e déficits de elevação bilaterais (o subnúcleo do reto superior envia fibras através do núcleo do III NC contralateral para se unirem ao nervo oposto)[19].

Infarto microvascular é causa mais comum de neuropatia aguda oculomotora isolada (III, IV e VI NC), podendo afetar o III NC em qualquer parte do seu trajeto, levando a uma diplopia com preservação, ou mínima alteração pupilar. Os pacientes geralmente queixam-se de dor. Comumente está associada a fatores de risco como diabetes, hipertensão arterial sistêmica e doenças de vasos.

Traumatismo crânio encefálico grave, principalmente com comprometimento de base de crânio ou ossos orbitais, pode levar a paralisias do III NC. Apesar do prognóstico favorável para recuperação após a paralisia traumática do III NC, existe uma alta incidência de regeneração aberrante secundária[19].

A enxaqueca oftalmoplégica é um diagnóstico de exclusão, na população pediátrica pode causar paralisia de III NC isolada e transitória em 95% dos casos. Geralmente manifesta-se em menores de 10 anos, acompanhada de cefaleia ipsilateral e náusea.

## Alterações do IV NC

A principal ação do IV NC é o abaixamento diagonal medial do olho, sendo que sua paralisia resulta em diplopia vertical que comumente é acompanhada de inclinação contralateral compensatória da cabeça. A diplopia é queixada pelo paciente principalmente após ler ou olhar para baixo, ao exame físico é possível observar hipertropia no olho afetado.

Nesses pacientes pode ocorrer o fenômeno de Bielschowsky, presente na divergência vertical dissociada, apresenta-se com infradução (devido ao mesmo estímulo que ativa o músculo reto inferior contralateral) e inciclodução (compensando a exciclodução do olho contralateral) do olho não fixador, após reduzir a iluminação no olho fixador (quanto menor a iluminação mais evidente o sinal) (Figura 7).

A identificação de uma paralisia do IV NC em paciente com diplopia vertical envolve a aplicação do teste de Parks-Bielschowsky em três etapas cuja abordagem está exemplificada no Fluxograma 2.

Dentre as etiologias mais frequentes de paralisia do IV NC estão o trauma cranioencefálico, doença microvascular, congênita, isquêmica e neoplasias. O IV NC raramente é acometido por aneurismas intracranianos, tumores, e processos desmielinizantes. Doença tireoidiana e miastenia *gravis* devem ser descartados.

## Alterações do VI NC

Devido ao seu longo trajeto e maior suscetibilidade a lesões diretas ou indiretas, a paralisia do VI NC é a mais comum, seguida da do troclear e oculomotor.

O quadro apresenta-se com esotropia (olho desviado para dentro) e diplopia horizontal que piora ao olhar a distância ou para o lado do músculo parético (Figura 8). A lesão nuclear do VI NC leva

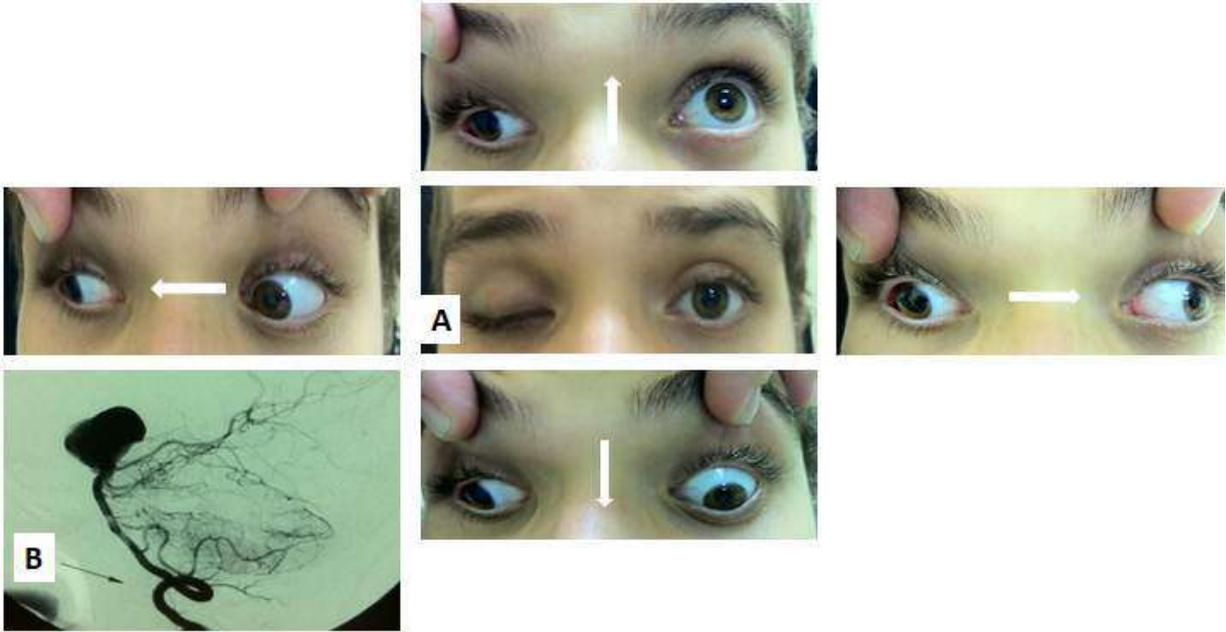



Figura 6: **A**. foto da mirada inferior em paciente com paralisia do III NC; ptose total de olho direito (OD), ausência de ptose em olho esquerdo (OE); restrição de movimento de OD na supraversão, restrição de movimento de OD na levoversão com anisocoria (pupila de OD > OE), movimentação normal na dextroversão e discreta alteração na infraversão de OD. **B**. arteriografia cerebral com aneurisma sacular gigante no topo da artéria basilar.

Fonte: Os autores, 2020.

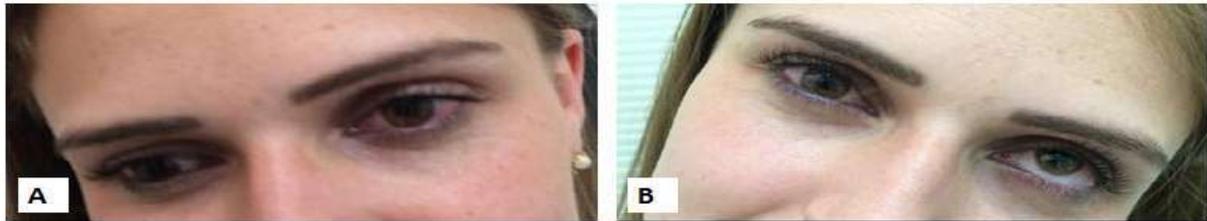
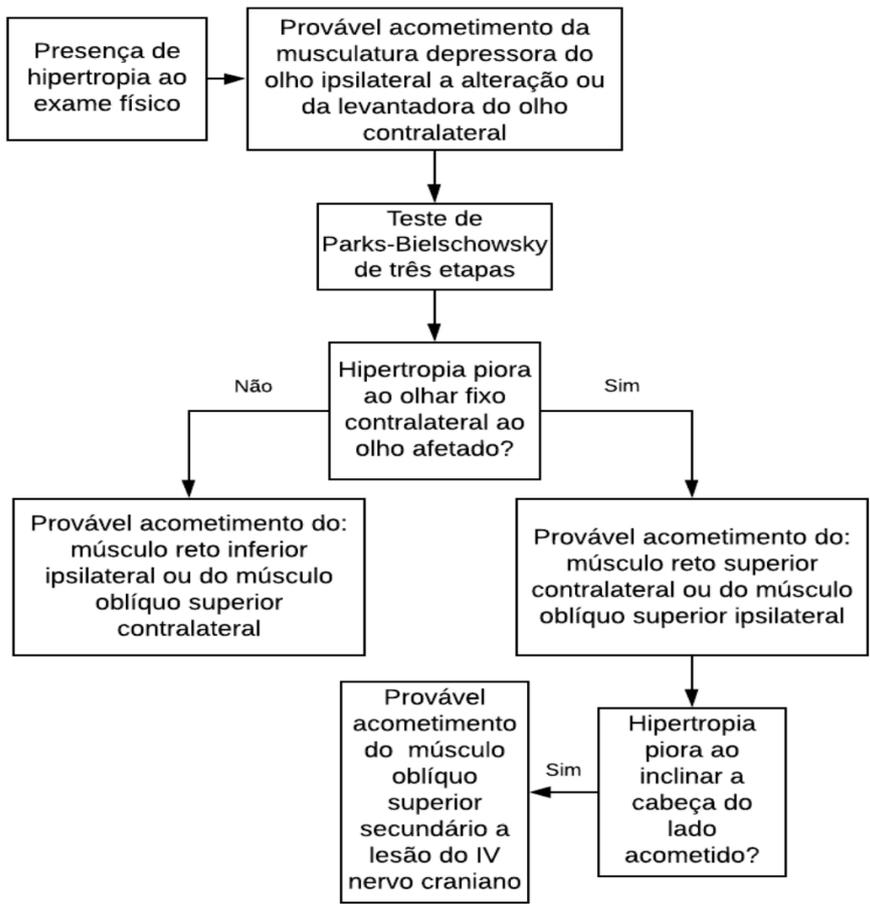



Figura 7: Paciente com paralisia do IV NC congênita à esquerda. **A**. movimentação ocular normal na inclinação da cabeça à direita. **B**. hipertropia do olho esquerdo na inclinação da cabeça à esquerda, presença do sinal de Bielschowsky.

Fonte: Os autores, 2020.

Fluxograma 2. Abordagem da hipertropia ao exame físico.

Fonte: Adaptado de Prasad, 2013 [19].

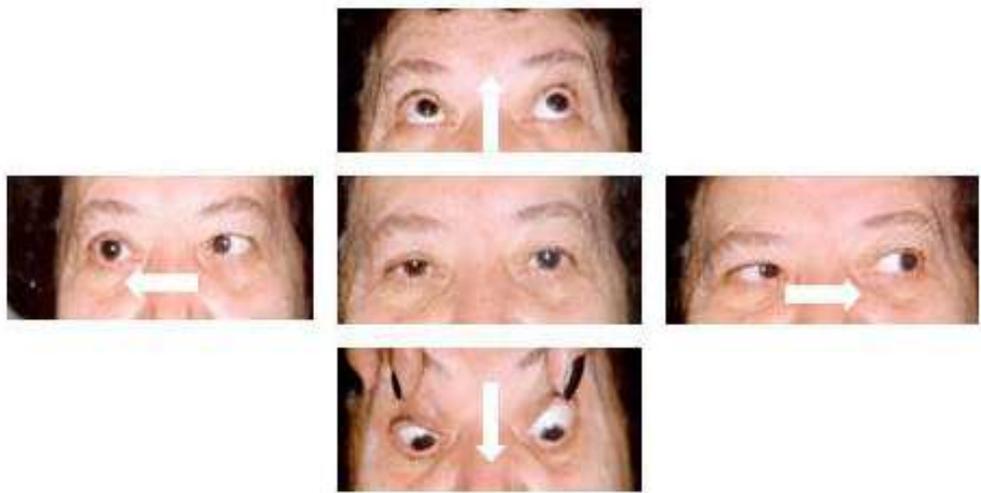



Figura 8: Paralisia do VI NC em olho direito (OD), movimentação normal na supra, infra e levoversão. Presença de restrição do movimento do músculo reto lateral de OD na dextroversão.

Fonte: Os autores, 2020.

à paralisia completa do olhar para o lado devido a fraqueza dos músculos reto lateral ipsilateral e reto medial contralateral (o núcleo do VI NC possui interneurônios que se projetam para o subnúcleo do reto medial contralateral).

## Etiologias comuns de alterações do VI NC

Decorrente de acidente vascular encefálico levando a: lesão ventral da ponte (síndrome de Millard-Gubler ou síndrome pontino-ventral), lesão dorsal da ponte (síndrome de Foville), doença microvascular, doenças tireoidianas, tumores, hemorragias, malformações vasculares e esclerose múltipla, mastoidite (síndrome de Gradenigo), infecção por herpes zoster e síndrome de Tolosa-Hunt. No espaço subaracnoideo fica suscetível a meningite, meningiomas, hemorragia subaracnoidea, trauma compressão por aneurismas entre outros.

A paralisia do VI NC, unilateral ou bilateral, é um sinal clássico de aumento da pressão intracraniana e a presença pode fortalecer o diagnóstico, mas pode ser causado também pela queda da pressão intracraniana.

## Conduta na diplopia

O manejo da diplopia varia conforme sua etiologia (tumores, aneurismas, causas infecciosas, entre outras). O principal objetivo do tratamento é maximizar a função visual e o alinhamento ocular.

O exame de imagem deve ser solicitado na urgência (com janela para o trajeto do nervo parético) em casos de: paralisia de pares cranianos com evidência de outros achados neurológicos, paralisia de pares cranianos em crianças ou adultos jovens, paralisia de múltiplos pares cranianos, sinais neurológicos focais, papiledema, comportamento clínico atípico para patologia microvascular, paciente com elevado risco para episódios isquêmicos e trauma significativo[22].

Os sintomas de diplopia, ptose e os déficits da paralisia do III NC, geralmente, resolvem-se em semanas a meses. Os déficits que mantêm e por mais de 6 meses, geralmente, persistem[23].

Nos casos de paralisia do III NC, secundários a um aneurisma, o tratamento microcirúrgico ou endovascular, geralmente, permite a recuperação completa ou parcial das funções do III NC em semanas a meses[24, 25].

Nos casos isquêmicos de acometimento do III NC, deve-se tratar os riscos vasculares, geralmente, uma terapia antiplaquetária é empregada. Os déficits resolvem-se por volta de 3 a 6 meses. A paralisia por etiologia traumática pode apresentar resolução espontânea e seu prognóstico continua sendo mais reservado que o das causas isquêmicas[23].

Os déficits de motilidade e dor secundários a paralisia microvascular do III NC têm prognóstico excelente de recuperação, tipicamente em 8 a 12 semanas, sendo que a não melhora sugere outros diagnósticos[26].

Nos casos de paralisia do IV par traumática, dependendo da gravidade da lesão nervosa, o déficit pode melhorar ao longo do tempo. Geralmente, é observada sua evolução por vários meses e, em caso de não resolução, a tendência é que se transforme em um desvio concomitante, tornando-o elegível para o tratamento com prismas.

Nos casos de paralisia do VI NC não traumática, unilateral e isolada, geralmente há resolução espontânea[27]. As de etiologia traumática podem se resolver espontaneamente, geralmente, se for unilateral[28]. O déficit deve ser observado por vários meses até que se decida iniciar o tratamento.

Nos casos de déficits persistentes, os pacientes podem se beneficiar de oclusão ocular unilateral, aliviando a diplopia, principalmente a curto prazo e em especial nos pacientes que estão em período de observação ou que precisam adiar o uso de prisma ou a cirurgia. Em crianças, a oclusão deve ser guiada por um neuroftalmologista ou oftalmopediatra, devido ao risco de desenvolver ambliopia.

Uma outra alternativa é o uso do prisma, em especial para desvios pequenos (geralmente 10 dioptrias prismáticas) para deixar o olho

ortotrópico na posição primária do olhar, comitantes e persistentes (a mais de 12 meses). Nos pacientes em que o tratamento com prisma falhar, a modalidade cirúrgica pode ser uma opção, sendo esta, geralmente, de alta complexidade, em casos em há diversos músculos envolvidos. Em alguns pacientes a correção cirúrgica da ptose pode ser necessária. Outra opção, inclui aplicação periódica de toxina botulínica na musculatura ocular antagônica ao músculo paralisado[29].

## REFERÊNCIAS


1. Liu GT. Visual loss: optic neuropathies. In: Neuro-Ophthalmology: Diagnosis and Management, Liu GT, Volpe NJ, Galetta SL (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2001.

2. Martins HS, Brandão Neto RA, Velasco IT. Medicina de emergência: abordagem prática. 11ª ed. São Paulo: Manole; 2016.

3. Söderström M, Link H, Xu Z, Fredriksson S. Optic neuritis and multiple sclerosis: anti-MBP and anti-MBP peptide antibody-secreting cells are accumulated in CSF. Neurology. 1993;43(6):1215-22. doi: 10.1212/wnl.43.6.1215. PMID: 7513391.

4. Frederiksen JL, Madsen HO, Ryder LP, Larsson HB, Morling N, Svejgaard A. HLA typing in acute optic neuritis. Relation to multiple sclerosis and magnetic resonance imaging findings. Arch Neurol. 1997;54(1):76-80. doi: 10.1001/archneur.1997.00550130058016.

5. de la Cruz J, Kupersmith MJ. Clinical profile of simultaneous bilateral optic neuritis in adults. Br J Ophthalmol. 2006;90(5):551-4. doi: 10.1136/bjo.2005.085399.

6. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. N Engl J Med. 2006;354(12):1273-80. doi: 10.1056/NEJMcp053247.

7. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. Arch Ophthalmol. 1991;109(12):1673-8. doi: 10.1001/archopht.1991.01080120057025.

8. Menon V, Saxena R, Misra R, Phuljhele S. Management of optic neuritis. Indian J Ophthalmol. 2011;59(2):117-22. doi: 10.4103/0301-4738.77020.

9. Jacobs LD, Kaba SE, Miller CM, Priore RL, Brownscheidle CM. Correlation of clinical, magnetic resonance imaging, and cerebrospinal fluid findings in optic neuritis. Ann Neurol. 1997;41(3):392-8. doi: 10.1002/ana.410410315.

10. Nilsson P, Larsson EM, Maly-Sundgren P, Perfekt R, Sandberg-Wollheim M. Predicting the outcome of optic neuritis: evaluation of risk factors after 30 years of follow-up. J Neurol. 2005;252(4):396-402. doi: 10.1007/s00415-005-0655-9.

11. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. N Engl J Med 2017; 377:257-266. doi:10.1056/NEJMcp1605827.

12. Hauser S, Josephson S (eds). Harrison's Neurology in Clinical Medicine. 3rd Edition. McGraw-Hill Education, 2013.

13. Horton L, Bennett JL. Acute Management of Optic Neuritis: An Evolving Paradigm. J Neuroophthalmol. 2018;38(3):358-367. doi: 10.1097/WNO.0000000000000700.

14. Biousse V, Newman NJ. Ischemic Optic Neuropathies. N Engl J Med 2015; 372:2428-2436. Doi: 10.1056/NEJMra1413352.

15. Rucker JC, Biousse V, Newman NJ. Ischemic optic neuropathies. Curr Opin Neurol. 2004;17(1):27-35. doi: 10.1097/00019052-200402000-00006.

16. Rigi M, Almarzouqi SJ, Morgan ML, Lee AG. Papilledema: epidemiology, etiology, and clinical management. Eye Brain. 2015;7:47-57. doi:10.2147/EB.S69174.

17. Sato MT. Semiologia básica da visão periférica e campimetria. In: Moreira CA. (Org.). Semiologia básica em oftalmologia. 3a ed. Rio de Janeiro: Cultura Medica, 2013, v. I, p. 31-49.

18. Pereira A, Monteiro MLR. Perimetria computadorizada e manual em pacientes com defeitos perimétricos temporais avançados causados por tumores supra-selares. Arq. Bras. Oftalmol. Outubro 2005;68(5):587-591. –doi: 10.1590/S0004-27492005000500003.

19. Prasad S. Neuro-ophthalmology. ACP Medicine. 2013. Neuroftalmologia, MedicinaNET- Acesso em junho de 2010. .Disponível em: <http://assinantes.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/6242/neuroftalmologia.htm#>.

20. University of Calgary - Opthalmologic diplopia schemes. Acesso em julho 2020. Disponível em: https://blackbook.ucalgary.ca/schemes/opthalmologic/diplopia/.

21. Locksley HB. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. J Neurosurg. 1966;25(3):321-68. doi: 10.3171/jns.1966.25.3.0321.

22. Silva LP, Soldatelli M D, Palmini ALF. Diagnóstico e manejo da diplopia aguda no adulto. Acta méd. (Porto Alegre). 2015;36[9],.ID biblio-879695.

23. Biousse V, Newman NJ. Third nerve palsies. Semin Neurol. 2000;20(1):55-74. doi: 10.1055/s-2000-6833.

24. Brazis PW, Lee AG. Binocular vertical diplopia. Mayo Clin Proc. 1998;73(1):55-66. doi: 10.1016/S0025-6196(11)63620-3.

25. Yanaka K, Matsumaru Y, Mashiko R, Hyodo A, Sugimoto K, Nose T. Small unruptured cerebral aneurysms presenting with oculomotor nerve palsy. Neurosurgery. 2003;52(3):553-7. doi: 10.1227/01.neu.0000047816.02757.39.

26. Capó H, Warren F, Kupersmith MJ. Evolution of oculomotor nerve palsies. J Clin Neuroophthalmol. 1992;12(1):21-5.

27. King AJ, Stacey E, Stephenson G, Trimble RB. Spontaneous recovery rates for unilateral sixth nerve palsies. Eye (Lond). 1995;9 ( Pt 4):476-8. doi: 10.1038/eye.1995.110.

28. Holmes JM, Beck RW, Kip KE, Droste PJ, Leske DA. Botulinum toxin treatment versus conservative management in acute traumatic sixth nerve palsy or paresis. J AAPOS. 2000;4(3):145-9.

29. Iliescu DA, Timaru CM, Alexe N, Gosav E, De Simone A, Batras M, *et al*. Management of diplopia. Rom J Ophthalmol. 2017;61(3):166-170. doi: 10.22336/rjo.2017.31.

# PARTE 6

# DOENÇAS DOS NERVOS PERIFÉRICOS, DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR E MUSCULAR

# CAPÍTULO 27

# EXAME FÍSICO DO PLEXO BRAQUIAL

**Francisco Flávio Leitão de Carvalho Filho**

**Raquel Queiroz Sousa Lima**

**Francisco Flávio Leitão de Carvalho**

## INTRODUÇÃO

Das lesões que acometem o sistema nervoso periférico (SNP), as lesões traumáticas do plexo braquial são as que mais impactam a vida do paciente. Não é difícil compreender as consequências psicossociais e econômicas que estes enfermos enfrentam ao experimentar de maneira aguda um déficit neurológico.

Além disso, nenhuma lesão neurológica tem exame físico tão rico em informação ao examinador quanto as lesões que acometem o SNP. Não é incomum, o exame neurológico conseguir localizar de forma tão precisa a lesão, muitas vezes declinando dos métodos complementares.

Neste capítulo traremos detalhes desse exame que nortearão a topografia da lesão, bem como a estratégia terapêutica.

## ANATOMIA

Independentemente da área médica que você queira abraçar, o conhecimento da anatomia é fundamental e sem este qualquer esforço de compreensão será frustrante. Dito isso, aconselhamos que seus conhecimentos anatômicos sejam revisados e atualizados.

O plexo braquial é composto pela união de 5 raízes cervicais: C5, C6, C7, C8 e T1[1-4]. Entretanto, variações desta anatomia podem ocorrer. Algumas vezes, o plexo braquial pode receber a contribuição da quarta raiz cervical, sendo assim chamado de plexo pré-fixado. A importância clínica desta variação está relacionada à importante contribuição motora desta raiz para a formação do plexo. Outra variação que pode acontecer é a contribuição da segunda raiz torácica. Nesta situação, nomeamos o plexo de pós-fixado. Quando presentes, essas são as variações anatômicas mais comuns. Demonstramos um modelo do plexo braquial logo abaixo (Figura 1).

Algumas raízes que compõem o plexo braquial emitem ramos espinhais que saem anteriormente à formação dos troncos. São elas: C5, C6 e C7, capazes de contribuir para a formação de nervos espinhais com funções importantes, salvo os casos de variação anatômica[4,6].

Os primeiros ramos formados pelas raízes de C5, também chamados de ramos dos nervos espinhais, são o nervo frênico, o nervo torácico longo e o nervo escapular dorsal. O primeiro é composto das raízes de C3, C4 e C5 e é responsável pela inervação do diafragma. Enquanto o segundo recebe contribuições anatômicas de C6 e C7 para inervar o músculo serrátil anterior. Já o terceiro compõe a inervação dos músculos romboides[4,6].

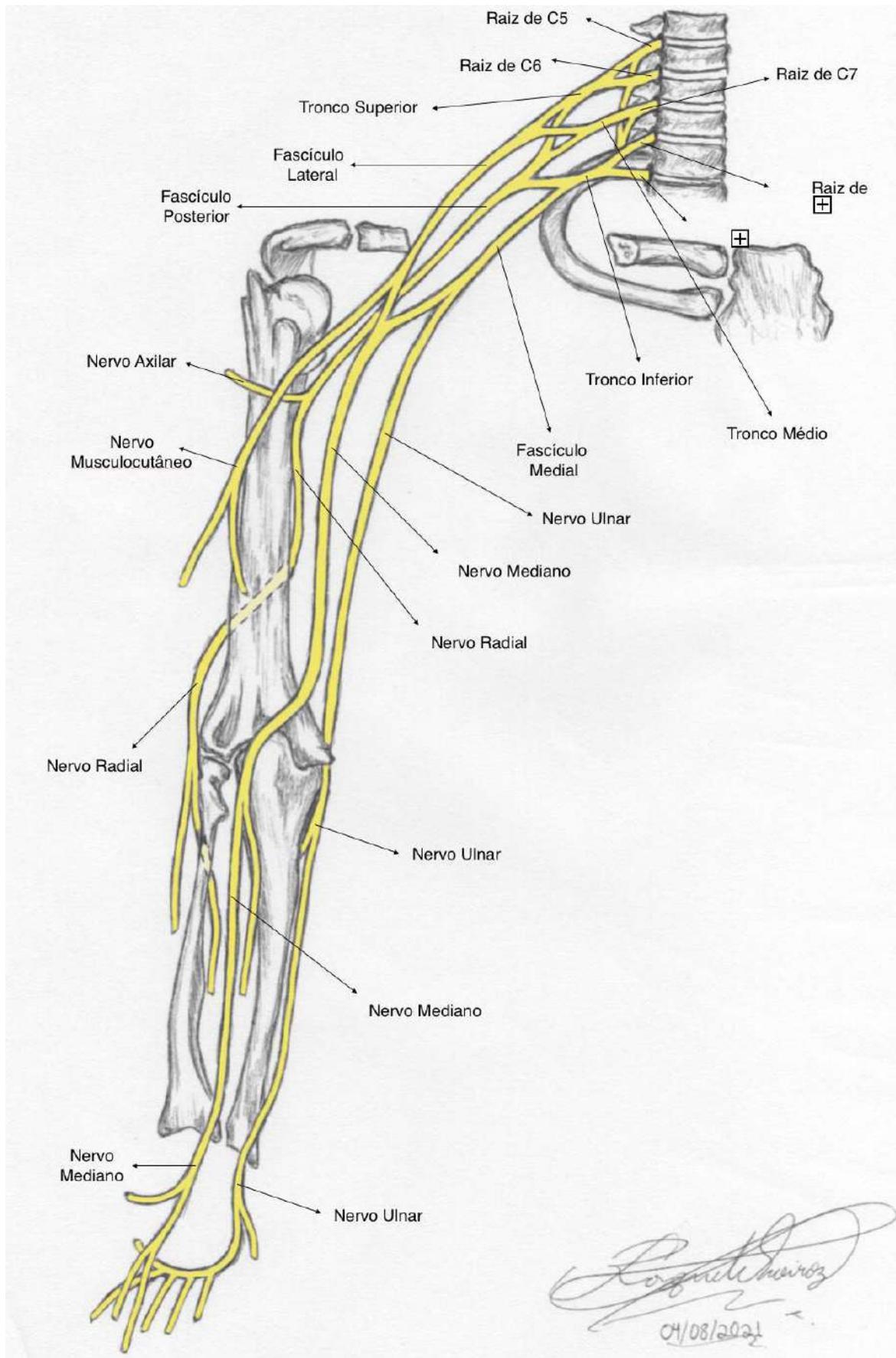



Figura 1: Plexo braquial.

Fonte: Os autores, 2021.

## INSPEÇÃO

Todo exame físico inicia com a inspeção e as lesões do plexo braquial não fogem à regra. O exame deverá ser feito com o paciente de tronco e membros desnudos. Nesta etapa buscaremos aspectos importantes os quais estão listados abaixo. Detalharemos cada um destes.

**Achados na Inspeção**

Atrofia muscular;
Cicatrizes que podem sugerir lesões abertas do plexo braquial;
Alterações do sistema nervoso autônomo;
Fácies; e
Assimetria torácica.

### Atrofia muscular

A presença de musculatura atrofiada sugere lesão completa, crônica[6,7] (Figura 2). Da mesma forma, grupos de músculos atrofiados e outros em estado normal ou próximo disso, sugerem lesões incompletas do plexo braquial (Figura 3).

Exemplos clássicos de atrofia muscular são perceptíveis quando avaliamos os nervos espinhais. Por exemplo, o nervo torácico longo é responsável pela abdução e rotação para cima da escápula, atuando na fixação desta. Lesões proximais de C5, C6 e C7 podem ocasionar lesão do nervo torácico longo, a qual se apresentará com deslocamento medial e rotação inferior da escápula, sinal este conhecido como escápula alada (Figura 4).

Outro exemplo de musculatura atrofiada por lesão de nervo espinhal ocorre na lesão do nervo escapular dorsal. Este é responsável pela adução e rotação inferior da escápula, opondo-se ao nervo torácico longo. A lesão do nervo escapular dorsal se apresenta com atrofia interescapular ou discreta escápula alada com o paciente em repouso. É possível avaliar a atrofia dessa musculatura quando solicitamos ao paciente a aproximação dos ombros e das escápulas posteriormente[6].

A presença da escápula alada sugere lesão do nervo torácico longo que inerva o grande dorsal. Como esse nervo tem origem bem próxima à raiz no plexo braquial, antes, portanto da formação dos troncos, a lesão deste nervo, implica em avulsão desta raiz.

### Cicatrizes

A presença de uma cicatriz por sob a clavícula, sugerindo fratura desta, implica em uma maior chance de lesão dos troncos e suas divisões, além de impor um maior desafio ao acesso [4] (Figura 5). Por outro lado, lesões no suco delto-peitoral sugerem lesão em nível de cordão (Figuras 6 e 7).

### Alteração do sistema nervoso autônomo

A cor da pele, a sensação de edema nas mãos ou dedos (Figuras 8 e 9) e a perda da sudorese são características comuns nas lesões das raízes que alimentam os nervos mediano e ulnar[8].

As alterações do sistema nervoso autônomo devem ser acompanhadas em todas as consultas de seguimento. Considerando que os nervos têm uma importante capacidade de regeneração, mudanças do estado neurológico observadas nas consultas subsequentes, podem significar melhora neurológica. Assim, recuperação dos estímulos elétricos, pode, por exemplo, trazer o retorno da sudorese. Em alguns casos, lamentavelmente, não tão frequente, essa melhora pode preceder a recuperação da sensibilidade e da motricidade[8].

### Fácies

A presença de síndrome de Horner [9] (Figura 10) e a presença de pigmentação escura que denuncia higiene pobre, sugerem áreas de hipersensibilidade (Figura 11) e são alguns achados. Além disso, ferimentos nas extremidades ou ainda automutilação com a amputação das unhas sugerem não somente lesão completa, mas também comprometimento psiquiátrico (Figuras 12 e 13). Finalmente, um paciente que adentra o seu consultório calçado de luva, a primeira hipótese a ser levantada é a de dor intensa devido ao toque do vento na pele.

Figura 2: Atrofia muscular em lesão completa do plexo braquial.

Fonte: Os autores, 2021.

Figura 3: Atrofia muscular em lesão incompleta do plexo braquial.

Fonte: Os autores, 2021.

Figura 4: Escápula alada.

Fonte: Os autores, 2021.

Figura 5: Cicatriz sobre a clavícula direita.

Fonte: Os autores, 2021.

Figura 6: Cicatriz sobre o sulco delto-peitoral.

Fonte: Os autores, 2021.

Figura 7: Cicatriz por PAF.

Fonte: Os autores, 2021.

Figura 8: Edema com mudança da coloração na mão esquerda.

Fonte: Os autores, 2021.

Figura 9: Mudança de coloração em mão direita.

Fonte: Os autores, 2021.

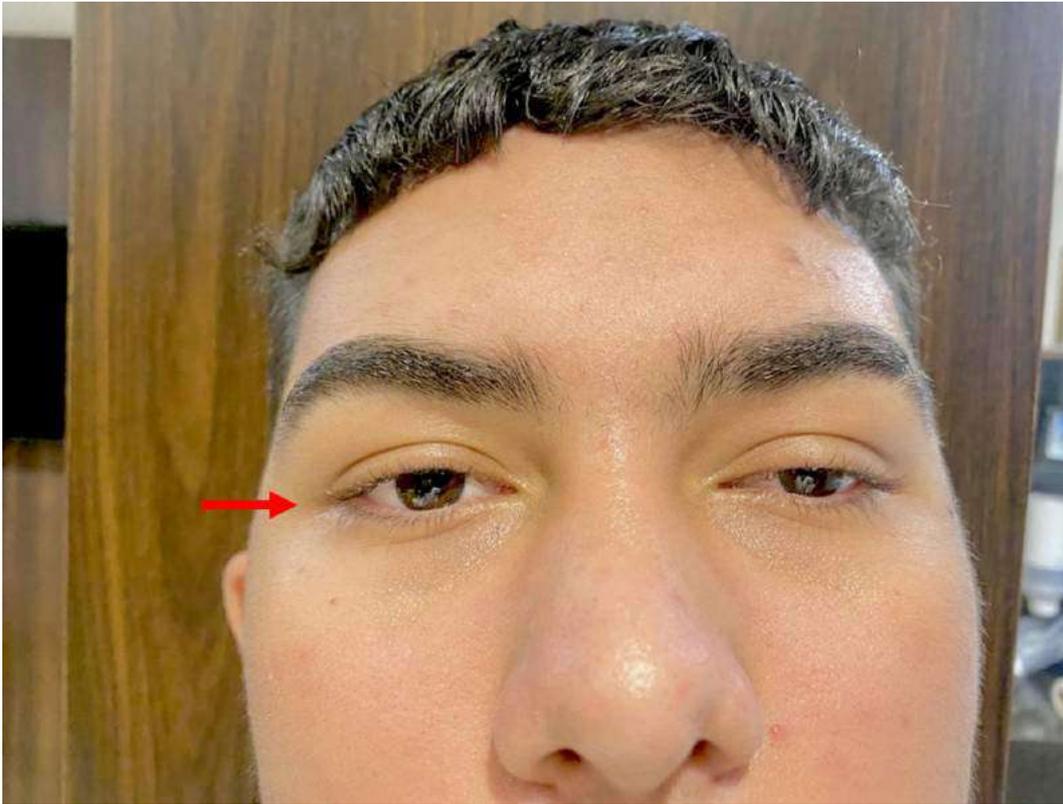



Figura 10: Síndrome de Horner em olho direito.

Fonte: Os autores, 2021.

Figura 11: Pigmentação escura por higiene pobre.

Fonte: Os autores, 2021.

Figura 12: Amputação das unhas.

Fonte: Os autores, 2021.

Figura 13: Ferimentos em extremidades.

Fonte: Os autores, 2021.

## Assimetria torácica

A presença de assimetria torácica durante a inspiração caracteriza a lesão do nervo frênico[4]. Este é o responsável pela inervação do diafragma. Um paciente com lesão proximal de C5 pode apresentar assimetria torácica durante a inspiração sugerindo lesão da raiz de C5.

## SENSIBILIDADE

O conhecimento neuroanatômico e topográfico do plexo braquial e dos dermátomos deste é de extrema relevância para o raciocínio médico durante o exame físico do plexo braquial. Para melhor compreensão, mapeamos as áreas da pele com suas raízes correspondentes na figura seguinte (Figura 14).

A raiz de C5 tem como dermátomo correspondente a região lateral do antebraço até o cotovelo. Dor causada por lesão de C5 causaria dor nessa região e na borda medial da escápula. Quanto à raiz de C6, esta tem como dermátomo correspondente a área lateral do antebraço incluindo o polegar e o *index*. A única raiz do tronco médio, que é a raiz de C7, é responsável pela sensibilidade na região que cobre o tríceps, portanto parte posterior do braço, uma estreita região mediana do antebraço percorrendo até o 3° quirodáctilo. Continuando, a raiz de C8 inerva a pele localizada na região medial do antebraço indo até o 5° quirodáctilo. Finalmente, a raiz de T1 é responsável pela área que compreende da axila até o olécrano.

Em linhas gerais, nas lesões completas do plexo braquial há anestesia de todas as raízes[7], porém, mesmo nos casos de lesão completa, não é incomum encontrarmos hiposensibilidade somente no território de C5. Em outras palavras, é possível haver lesão do componente motor da raiz a despeito de função sensitiva preservada ou parcialmente preservada. Por outro lado, nas lesões incompletas, as raízes de C8 e T1 comumente encontram-se preservadas.

Uma explicação para esse fenômeno é o fato de que o componente sensitivo das raízes são geralmente mais longos que os motores, ficando mais resistentes ao trauma (Figura 15).

## Dor

Alteração da sensibilidade extremamente comum nas lesões do plexo braquial[10,11]. A literatura mostra que pacientes padecem de dor em até aproximadamente 70% dos casos[11]. Há algumas escalas que podem ser usadas como meio de graduar e/ou quantificar a dor. No entanto, todas essas escalas apresentam o viés da dúvida, afinal o julgamento é absolutamente subjetivo.

## MOTRICIDADE

Para avaliar a função motora do plexo braquial temos que conhecer a função motora de cada raiz que o compõe. Como dito anteriormente, as raízes cervicais de C5 a C8 e a raiz torácica T1 formam o plexo braquial. Interessante apontar para o fato de que as raízes do tronco médio e as do tronco inferior têm exame neurológico mais complexo e mais fácil de causar erros no diagnóstico. Vejamos as funções de cada uma delas:

C5: esta raiz alimenta dois nervos que são responsáveis pela abdução: nervo supraescapular e nervo axilar. O primeiro é responsável pela abdução dos primeiros 90º e o segundo possibilita a abdução até 180º. Assim, lesões nesta raiz causam plegia da abdução[6,9]. É importante diferenciar essa condição da falta de força por incapacidade do movimento ocasionada pela dor, como acontece na síndrome do ombro doloroso. Algumas vezes, traumas no ombro mimetizam lesão radicular deixando o paciente sem função motora. Neste caso, a ajuda de profissional especializado pode ser requisitada para minimizar possíveis dúvidas. Além disso, como vimos anteriormente, o nervo frênico, o nervo torácico longo e o nervo escapular dorsal se originam nessas raízes. O primeiro, quando lesado, apresenta alterações perceptíveis apenas à

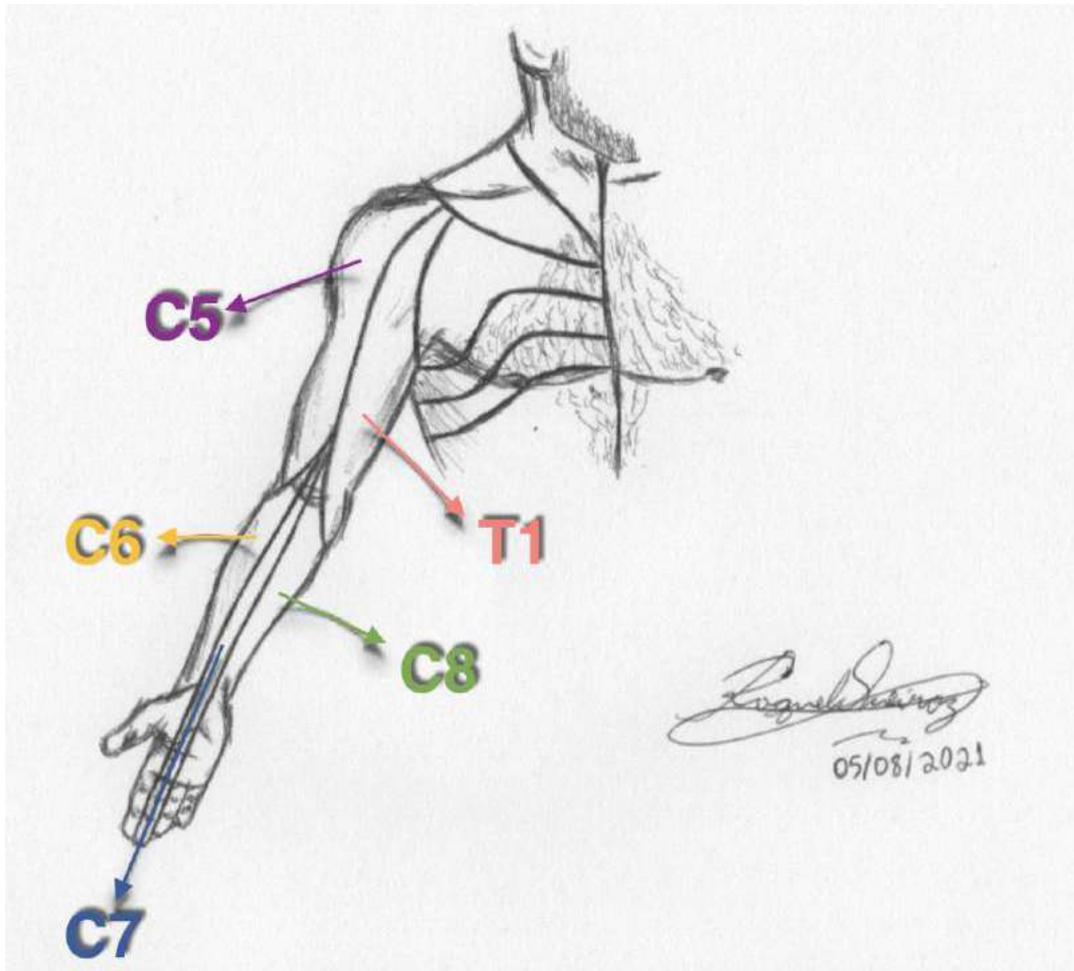



Figura 14: Dermátomos das raízes do plexo braquial.

Fonte: Os autores, 2021.

| | |
|---|---|
| C5 | Região lateral do antebraço até o cotovelo. |
| C6 | Região lateral do antebraço, polegar e índex. |
| C7 | Região do tríceps, estreita faixa mediana do antebraço percorrendo até o 3º quirodáctilo. |
| C8 | Região medial do antebraço até o 5º quirodáctilo. |
| T1 | Região axilar até o olécrano. |

Tabela 1: Relação entre as raízes nervosas e as áreas de sensibilidade de cada raiz.

Fonte: Os autores, 2021.

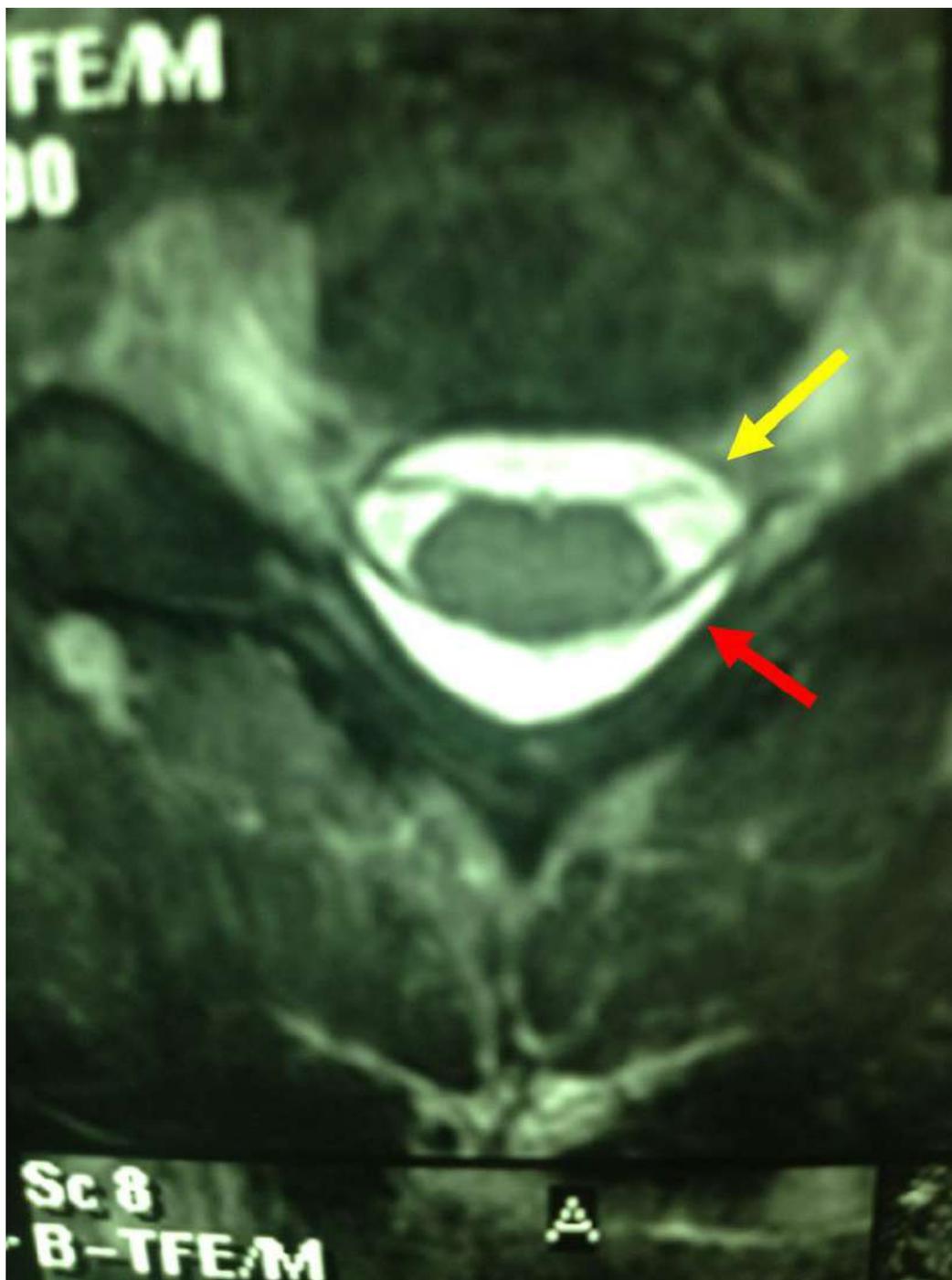



Figura 15: Seta Vermelha: raiz sensitiva. Seta amarela: raiz motora.

Fonte: Os autores, 2021.

inspeção. Enquanto o segundo e o terceiro podem demonstrar alterações ao exame de motricidade[6];

C6: esta raiz tem como importante contribuição motora a flexão do cotovelo. O nervo musculocutâneo recebe contribuição desta raiz e também da raiz de C5, sendo este nervo importante na inervação do bíceps e do *brachialis*[4,6,9]. A flexão deste grupo de músculos ocorre na posição supina conforme pode ser apreciado logo abaixo (Figura 16). Além do nervo musculocutâneo, o nervo radial também recebe informação dessa raiz e o ramo dele que vai para o músculo *brachiradialis* é responsável pela flexão do braço em posição semi-supina. Nas lesões desta raiz o reflexo do bíceps pode estar ausente;

C5 e C6: essas duas primeiras raízes do plexo braquial formam o tronco superior. A lesão do tronco superior é chamada de lesão de Erb e,nesse caso a abdução do braço bem como a flexão do cotovelo se encontram ausentes, havendo somente movimento de extensão do braço e movimentos do punho e dos dedos[12,13];

C7: os principais movimentos desta raiz incluem os de adução do ombro, de extensão do cotovelo, de extensão e flexão do punho[4] Esta raiz contribui principalmente para dois nervos que fazem movimentos no antebraço: radial e mediano. O nervo ulnar recebe uma tímida contribuição da raiz de C7 para inervar o músculo flexor ulnar do carpo. Algumas vezes, as lesões do plexo braquial impõem desafio ao examinador, principalmente quando temos que topografar a lesão. Em outras palavras, nem sempre é claro se estamos diante de uma lesão radicular (da raiz) ou do nervo periférico que recebe axônio da mesma raiz[14]. Felizmente, há maneiras de esclarecer essa dúvida. Para isso é primordial o conhecimento exato de todas as funções dos nervos. Por exemplo, se houver plegia da adução, a causa certamente é radicular uma vez que o nervo radial não contribui para esse movimento, como também não contribui para o movimento de flexão do punho. Esta raiz compõe, solitariamente, o tronco médio;

C8: esta raiz contribui principalmente para extensão e flexão dos dedos, uma vez que ela inerva o músculo extensor longo dos dedos e flexor longo dos dedos[6,9]. Além disso, a raiz de C8 contribui para inervação de alguns músculos da mão. Uma boa maneira de testar a viabilidade dessa raiz é solicitar ao paciente que aperte dois dedos do examinador, principalmente com os dedos inervados pelo mediano, ou seja do 1º ao 3º quirodáctilos;

T1: esta raiz contribui enormemente para a musculatura da mão[6,9]. Por ser o nervo ulnar e a raiz de T1 importantes contribuintes para os movimentos da mímica da mão, diferenciar uma lesão radicular de T1 ou periférica do nervo ulnar pode não ser tão fácil assim. Uma importante dica é avaliar o flexor curto do polegar. Se este estiver intacto com movimentos normais, a lesão é periférica do nervo ulnar, uma vez que este músculo recebe inervação do nervo mediano; e

C8 e T1: essas duas últimas raízes formam o tronco inferior. Pacientes com lesões do tronco inferior não apresentam movimentos da mão. Esse tipo de paralisia é chamada de paralisia de Klumpke[11,15,20].

Digno de nota, as lesões expansivas do 1/3 superior do pulmão podem pressionar ou invadir as raízes do tronco inferior ocasionando inicialmente dor na região do nervo ulnar e depois pode evoluir com paresia. Esse fenômeno é chamado de síndrome de Pancoast[19].

Em continuidade aos troncos, seguimos com os fascículos (também chamados de cordões) e, via de regra, quanto mais distal for a lesão, melhor é o prognóstico. São 3 os cordões: lateral, medial e posterior. A pergunta que o leitor deve fazer é: lateral a quê? Medial a quê? Posterior a quê? A resposta é a artéria axilar. Dito isto, sabemos que o cordão lateral encontra-se lateral à artéria axilar e é o primeiro a ser identificado quando dissecamos o sulco delto-peitoral[16]. Seguindo o mesmo raciocínio, o cordão medial encontra-se medial à artéria e o cordão posterior encontra-se posterior a artéria axilar[4]. Vamos conhecer as funções de cada um:

- lesão do cordão lateral: Aqui encontramos

Figura 16: Flexão dos músculos bíceps e *brachialis.*

Fonte: Os autores, 2021.

fibras de C5, C6 e C7. Esse cordão da origem ao nervo musculocutâneo e tem uma contribuição ao nervo mediano. Apesar de ser o cordão mais superficial, é incomum a lesão deste de forma isolada[17]. Nos casos de lesão do cordão lateral, haverá dano na flexão do cotovelo e dormência no território do nervo mediano. A depender da contribuição motora deste cordão ao nervo mediano, paresia ou plegia da flexão do punho e da pronação, estarão presentes;

- lesão do cordão medial: as fibras que constituem esse cordão são egressas das raízes de C8 e T1. Ocasionalmente, a raiz de C7 pode contribuir. Deste cordão saem contribuição para o nervo mediano, usualmente motor, e o nervo ulnar. Assim, as lesões que acometem esse cordão trarão prejuízos importantes ao movimento de mímica da mão. A lesão do componente ulnar leva a fraqueza na flexão medial do punho, das articulações interfalangeanas distais, do IV e V quirodáctilos, da abdução e adução dos dedos. Quanto à contribuição do nervo mediano, as lesões do cordão medial também afetam a musculatura do polegar e ocasionam paresia da extensão das articulações interfalangeanas proximais dos I e II quirodáctilos[6]; e

- lesão do cordão posterior: as divisões posteriores dos três troncos, contendo raízes de C5 a C8, compõem o cordão posterior. A terminação deste cordão consiste na formação de dois nervos, o axilar e o radial. Assim, as lesões do nervo radial causam paralisia da extensão e da supinação do antebraço, da extensão do punho, dos dedos e do polegar. Por outro lado, na lesão do nervo axilar há paresia ou paralisia da abdução do braço acima de 90º, uma vez que o responsável pela abdução até 90º é o nervo supraescapular.

**Exame da motricidade dos nervos espinhais**

**Nervo torácico longo:** consiste em solicitar ao paciente que posicione o braço a 90° do torax, com o punho extendido e a mão apoiada, aplicando uma força de resistência suficiente para deslocar anteriormente a escápula. Ressaltamos aqui a necessidade do examinador de estabilizar o tórax com uma das mãos; e

**Nervo escapular dorsal:** consiste na avaliação dos músculos romboides, para isso, solicitamos ao paciente que coloque a palma da mão na região dorsal virada para o examinador enquanto aplicamos uma força de resistência.

## REFLEXOS

O estudo dos reflexos nas lesões completas do plexo braquial ou nas lesões completas de um dos seus troncos perde um pouco a sua importância, uma vez que a ausência da força impossibilitará o reflexo. Por outro lado, nas lesões parciais de um tronco, o exame de um reflexo pode se mostrar de utilidade para confirmar a lesão radicular. São eles:

- reflexo peitoral: esse reflexo é desencadeado quando colocamos dois dedos no sulco delto-peitoral e com ajuda de um martelo de reflexo, aplicamos uma força suficiente para desencadear esse reflexo. Este é carreado pelas raízes de C7 e C8[4];
- reflexo bíceps: uma maneira de provocá-lo, é colocar de preferência o polegar no tendão do bíceps estando com o braço fletido em 90º. O contato do martelo de reflexo com o polegar irá provocar o movimento. É praticamente carreado somente por C5, via nervo musculocutâneo[4];
- reflexo estiloradial ou reflexo braquiradial: o estudo desse reflexo pode levar a dor, e como dito antes, um percentual significativo de pacientes com lesões do plexo braquial apresentam dor. Dito isto, usamos esse teste somente nos casos de dúvida. É desencadeado colocando o braço fletido em 90º e aplicando o martelo de reflexo aproximadamente na metade do antebraço, na face radial[4];
- reflexo do tríceps: com o paciente com o braço fletido em 90º e abduzido, aplica-se o martelo de reflexo no tendão do tríceps aproximadamente 1,5 cm acima do olécrano provocando contração da musculatura. É carreado somente por C7 através do nervo radial[4]; e
- reflexo dígito-digital: com a mão em posição supina e os dedos meio fletidos, o examinador repousa seus dedos de forma transversa aos dedos do paciente e, fazendo uma força suficiente para manter certa tensão nos dedos fletidos do paciente, percute com o martelo de reflexo os dedos do examinador. Como resposta, os dedos do paciente tendem a fletir, inclusive o polegar. Isso é carreado por C8 [4].

Um simples raio-x pode trazer rica informação. Alteração da coluna cervical pode sugerir trauma raquimedular o que piora o prognóstico (Figura 17). Além disso, fraturas da cabeça do úmero podem estar associadas a lesão do nervo axilar, uma vez que este tem contato com a porção mais proximal do úmero (Figura 18). Finalmente, nos casos de PAF, a presença de metais identificados neste exame avisa ao cirurgião da possibilidade de pseudoaneurisma de grandes vasos e de intensa fibrose. Neste caso, convém realizar estudo de imagem dos vasos (artéria subclávia/axilar) antes de intervir e descartar o pseudoaneurisma.

## MÉTODO COMPLEMENTAR

### Radiografia

Figura 17: Trauma raquimedular.

Fonte: Os autores, 2021.

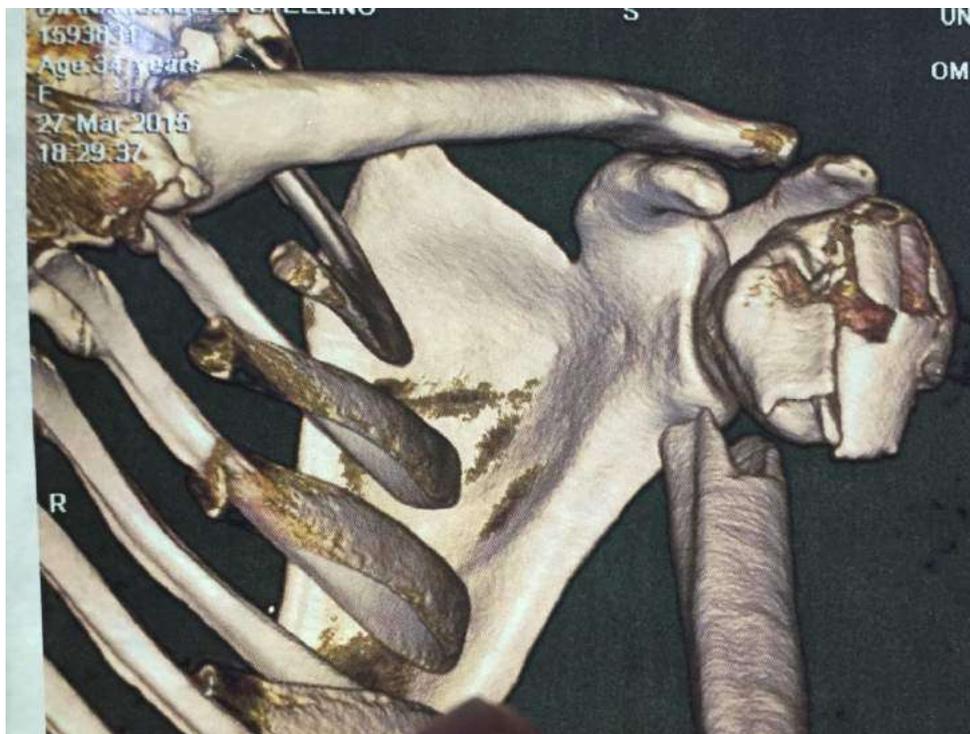



Figura 18: Fratura da cabeça do úmero.

Fonte: Os autores, 2021.

## Mielotomografia

Quando o cirurgião monta a estratégia terapêutica, a informação mais importante é se há ou não avulsão de raiz possibilitando o uso desta como fonte doadora de axônios. Assim, o diagnóstico da viabilidade da raiz é crucial. Esse método consiste em submeter o paciente a uma punção lombar e injetar contraste intrarraquidiano, obrigatoriamente, não iônico, e, após deitar o paciente o colocamos em posição de Trendelenburg. Assim, o contraste irá migrar em direção à região cefálica, devendo realizar tomografia cervical com cortes finos de no máximo 3 mm de C3 a T1, logo em seguida à migração do contraste. Como podemos observar, trata-se de método invasivo e associado a exposição de raio-x. Por esta razão, este método é a segunda opção (Figura 19).

## Ressonância magnética

Graças aos avanços na qualidade das imagens que as ressonâncias modernas oferecem é possível sem o uso de contraste intratecal avaliarmos a viabilidade das raízes[18]. Além disso, como 15% dos casos de lesão do plexo braquial apresentam trauma raquimedular 19. A viabilidade da medula também pode ser estudada com este método. Por esse motivo, a ressonância é o padrão-ouro em termos de imagem, pois além de apresentar uma excelente qualidade de imagem, é um método menos invasivo (Figura 20). Contudo, diante do custo elevado, nem todo centro pode contar com este método.

## Eletroneuromiografia

É um importante método complementar por apresentar informações sobre a topografia da lesão, bem como o grau da intensidade desta[18,20]. Além do mais, considerando que as lesões do plexo braquial podem apresentar um caráter dinâmico com melhora expontânea, este método tem a vantagem de avaliar com precisão esta melhora. Para que o leitor tenha uma ideia, 15% da série pessoal do autor sênior evoluíram de lesão completa para incompleta, sendo este método essencial para esta avaliação. Trata-se, portanto, de um importante método complementar, desde que realizado por profissionais experientes e competentes.

## REFERÊNCIAS


1- Sakellariou VI, Badilas NK, Mazis GA, *et al*. Brachial plexus injuries in adults: evaluation and diagnostic approach. ISRN Orthop. 2014;2014:726103.

2- Tharin BD, Kini JA, York GE, Ritter JL. Brachial plexopathy: a review of traumatic and nontraumatic causes. AJR Am J Roentgenol. 2014;202(1):W67-75.

3- Noland SS, Bishop AT, Spinner RJ, Shin AY. Adult Traumatic Brachial Plexus Injuries. J Am Acad Orthop Surg. 2019;27(19):705-716.

4- Patten J. Neurological Differential Diagnosis. 2ª edição. Springer; 1996.

5- Sunderland S. Nerves and nerve injuries. 2ª edição. Churchill Livingstone; 1978.

6- Russel S. Exame neurológico dos nervos periféricosicos - um enfoque anatômico. 2ª edição. Di Livros; 2016.

7- Seddon HJ. Three Types of nerve injury. Brain. 1943;66(4):237-288.

8- Colli, BO. Aspectos Gerais das Lesões Traumáticas Agudas dos Nervos Periféricos. Arq Bras Neurocir. 1993;12(3):171-200

9- O'Berry P, Brown M, Phillips L, Evans SH. Obstetrical Brachial Plexus Palsy. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2017;47(7):151-155.

10- Kaya Y, Sarikcioglu L. Sir Herbert Seddon (1903-1977) and his classification scheme for peripheral nerve injury. Childs Nerv Syst. 2015;31(2):177-180.

11- Teixeira MJ, da Paz MG, Bina MT, *et al*. Neuropathic pain after brachial plexus avulsion--central and peripheral mechanisms. BMC Neurol. 2015;15:73.

12- Jennett RJ, Tarby TJ, Krauss RL. Erb's palsy contrasted with Klumpke's and total palsy: different mechanisms are involved. Am J Obstet Gynecol. 2002;186(6):1216-1219.

13- Hems TE, Mahmood F. Injuries of the terminal branches of the infraclavicular brachial plexus: patterns of injury, management and outcome. J Bone Joint Surg Br. 2012;94(6):799-804.

14- Brunelli GA, Brunelli GR. A fourth type of brachial plexus lesion: the intermediate (C7) palsy. J Hand Surg Br. 1991;16(5):492-494.

15- Merryman J, Varacallo M. Stat Pearls Publishing. 2021.

16- Haninec P, Hradecky J, Mencl L. Lower subscapular nerve transfer for axillary nerve repair in upper brachial plexus palsy. Acta Neurochir (Wien). 2020;162(1):135-139.

17- Gutkowska O, Martynkiewicz J, Urban M, Gosk J. Brachial plexus injury after shoulder dislocation: a literature review. Neurosurg Rev. 2020;43(2):407-423.

18- Antonovich D, Dua A. Electrodiagnostic Evaluation Of Brachial Plexopathies. [Atualizado em 9/8/2021]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562197/.

19- Rhee PC, Pirola E, Hébert-Blouin MN, *et al*. Concomitant traumatic spinal cord and brachial plexus injuries in adult patients. J Bone Joint Surg Am. 2011;93(24):2271-2277.

20- Kamble N, Shukla D, Bhat D. Peripheral Nerve Injuries: Electrophysiology for the Neurosurgeon. Neurol India. 2019;67(6):1419-1422.

Figura 19: Mielotomografia.

Fonte: Os autores, 2021.

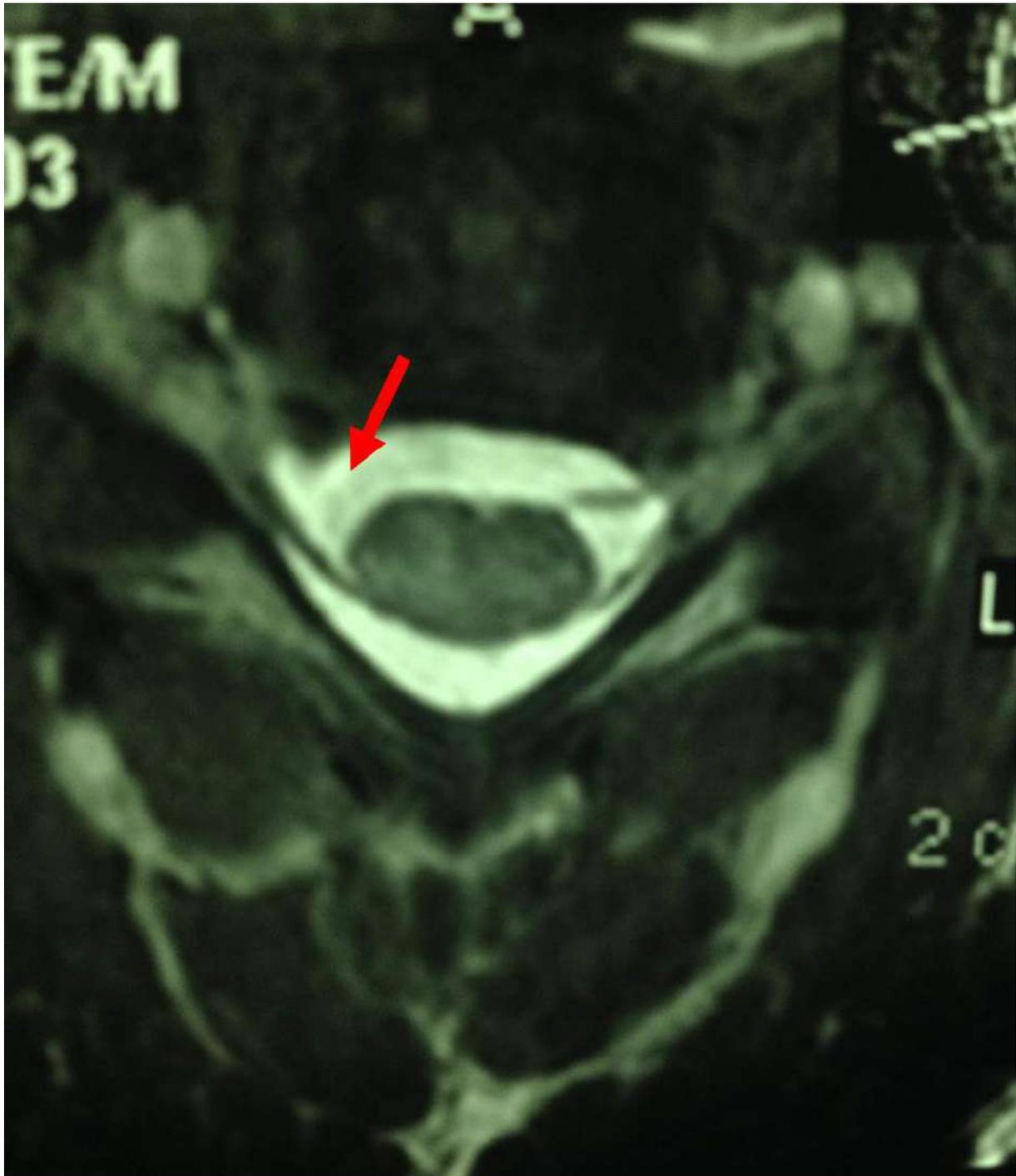



Figura 20: Ressonância magnética com avulsão da raiz motora direita.

Fonte: Os autores, 2021.

# CAPÍTULO 28

## ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

**Frederico Mennucci de Haidar Jorge**

### INTRODUÇÃO

As doenças dos neurônios motores incluem uma variedade de condições neurodegenerativas adquiridas e hereditárias que lesam total ou predominantemente os neurônios motores. A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é a mais comum dessas doenças e será o foco de grande parte deste capitulo.

O sistema de neurônios motores é composto por neurônios motores superiores e inferiores. Os neurônios motores superiores residem no córtex motor primário do cérebro, e seus axônios compreendem o trato corticobulbar (conectando-se ao tronco cerebral) e o trato corticoespinhal (conectando-se à medula espinhal). Os neurônios motores inferiores, também chamados de neurônios motores alfa ou células do corno anterior, estão localizados nos núcleos motores do tronco cerebral ou na substância cinzenta anterior da medula espinhal. Seus axônios se conectam aos músculos da região bulbar ou membros. A lesão do sistema neuronal motor resulta na perda da função muscular voluntária que pode afetar a função dos membros, bulbar e / ou respiratória, com os sintomas específicos dependendo de qual parte da via motora é afetada.

Desde as primeiras descrições das características clínicas e patológicas da ELA por Jean-Martin Charcot na década de 1870, nossa compreensão da fisiopatologia subjacente da doença se expandiu enormemente[1]. Ainda assim, uma teoria causal unificadora permanece indefinida.

Atualmente, descreve-se sua incidência e prevalência mundiais, as quais variam de 0,46 a 2,39 e 2,01 a 11,3 por 100.000 hab., respectivamente. Por razões desconhecidas, atinge, ligeiramente, mais o sexo masculino, com proporção masculino:feminino de 1,5:1, porém esta proporção de acometimento nos gêneros fica invertida na forma bulbar da doença. A idade média habitual de aparecimento da doença ocorre entre os 55 a 65 anos de idade, embora, em alguns casos, cerca de 5% possa manifestar-se a partir da segunda década de vida[2,3].

ELA é uma doença fatal, com um período de sobrevida em média de 3 anos a partir do início da fraqueza[4]. Pneumonia por aspiração e complicações médicas de imobilidade contribuem para a morbidade em pacientes com a doença. Em alguns casos, a ELA se sobrepõe clínica, patológica e biologicamente à demência frontotemporal e pode compartilhar mecanismos biológicos comuns com a doença de Alzheimer, doença de Parkinson e outras doenças neurodegenerativas[5,6].

A ELA resulta do desmantelamento sistemático do sistema neurônio motor, com as manifestações clínicas em cada paciente derivando do local de início (segmento cefálico, membros superiores, tronco e membros inferiores); do tipo de célula envolvida (neurônio motor superior e/ou neurônio motor inferior) e a taxa de progressão da doença[5].

### APRESENTAÇÃO CLÍNICA

ELA é uma doença heterogênea com uma variedade de fenótipos clínicos e todas as apresentações têm em comum um declínio progressivo na funcionalidade devido à fraqueza ou espasticidade sem perda sensorial

ou dor equivalente. Alguns pacientes também apresentam alterações na expressão emocional ou anormalidades cognitivas, sendo ambos marcadores de pior prognóstico[7].

## Características motoras

Aproximadamente 70% dos pacientes com ELA apresentam fraqueza dos membros como primeira manifestação da doença, definido como ELA espinhal, que é tipicamente assimétrica e distal no início. Vinte e cinco por cento dos pacientes apresentam sintomas bulbares, que se manifestam com dificuldade para falar, mastigar ou engolir. Uma pequena minoria de pacientes tem início respiratório e menos de 1% apresenta fasciculações difusas e uma síndrome debilitante. Uma das poucas exceções de acometimento de músculos estriados são responsáveis pelos movimentos extraoculares, poupados até estágios muito avançados da doença.

A natureza progressiva dos sintomas é um componente crítico para o diagnóstico. Os sintomas começam insidiosamente em uma região afetada e progridem nessa região à medida que a propagação para outras regiões também ocorre (contiguidade). Digno de nota, alguns pacientes com ELA irão descrever sintomas de início "súbito", mas uma revisão cuidadosa de sua história normalmente revelará sintomas progressivos antes da perda de uma capacidade funcional específica.

Os sintomas e sinais de ELA podem ser amplamente classificados como neurônio motor superior ou neurônio motor inferior e também podem ser classificados pelo segmento do corpo em que ocorrem. A fraqueza do neurônio motor superior é causada pela perda da inibição descendente nos tratos corticobulbar e corticoespinhal, consequentemente leva ao aumento do tônus e espasticidade, lentidão de movimento, aumento dos reflexos tendinosos e presença de reflexos patológicos. A fraqueza do neurônio motor inferior é causada por danos à célula do corno anterior e resulta em fraqueza motora pura, reflexos reduzidos, atrofia muscular, fasciculações e câimbras.

No segmento bulbar, esses sintomas e sinais podem se manifestar como disartria e disfagia, juntamente com fraqueza facial, por acometimento de neurônio motor superior e/ou inferior. Neurônio motor superior, ou disartria espástica, é caracterizada por fala lenta e tensa, geralmente com disfonia espástica. Enquanto no acometimento do neurônio motor inferior, ou flácido, a disartria é caracterizada por fraqueza dos músculos linguais, faciais e palatinos causando fala imprecisa, soprosa e hipernasal. Laringoespasmo e mordedura involuntária da bochecha ou da língua são sintomas adicionais do neurônio motor superior bulbar. A fraqueza facial e a disfagia costumam causar sialorreia e dificuldade para controlar as secreções. Os reflexos liberados e patológicos que podem ser encontrados no segmento bulbar incluem espasmos da mandíbula, sinais palmomentuais e reflexos faciais (*snout* e glabelar). A presença de uma disartria espástica e flácida mista quase sempre é indicativa de ELA.

Os sinais do neurônio motor superior e do neurônio motor inferior nos membros podem causar desequilíbrio na marcha, quando presentes nas pernas. Câimbras podem ocorrer nos membros, região torácica e pescoço e são frequentemente provocadas por atividades que causam contração e encurtamento do músculo envolvido. A insuficiência respiratória é preferencialmente causada por disfunção do neurônio motor inferior do diafragma e músculos acessórios da respiração resultando em falta de ar, ortopneia, distúrbios respiratórios do sono, respiração paradoxal e redução do volume vocal[8, 9].

As complicações da ELA pode incluir:

- incapacidade progressiva de realizar atividades de vida diária, incluindo o manuseio de utensílios para alimentação própria;
- deterioração da deambulação;
- pneumonia por aspiração;
- insuficiência respiratória;
- complicações por estar em cadeira de ro-

das ou acamado, incluindo úlceras de decúbito e dor por imobilidade; e

- trombose venosa profunda e êmbolos pulmonares.

## Afeto pseudobulbar

O afeto pseudobulbar é um distúrbio da expressão emocional causado pela interrupção das vias corticopontocerebelares[10]. Os pacientes apresentam riso e/ou choro incontroláveis e, muitas vezes, desproporcional ao seu estado emocional interno; o bocejo excessivo também pode ser uma característica dessa síndrome. O afeto pseudobulbar não é específico da ELA, mas, quando presente no quadro de fraqueza progressiva, pode apontar para uma causa neurogênica para a fraqueza, distinguindo-a, assim, de outras doenças neuromusculares.

## Características cognitivas

Anormalidades cognitivas foram descritas na ELA por mais de um século.

Nos últimos 30 anos, vários estudos observacionais sugeriram que até metade dos pacientes com ELA tem anormalidades neuropsicológicas, mais comumente se manifestando como disfunção executiva. Uma população menor de pacientes com ELA (5%) tem demência frontotemporal franca (DFT)[11, 12].

A maioria dos pacientes com ELA-DFT apresenta desinibição, falta de empatia, iniciação deficiente e funcionamento executivo prejudicado, embora distúrbios de produção de linguagem que se manifestam como a variante não fluente da afasia progressiva primária também tenham sido relatados[13].

# DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é baseado na combinação de características históricas, achados de exames e características eletrofisiológicas e na exclusão de outras causas potenciais para esses achados. No exame, uma combinação de sinais do neurônio motor superior e do neurônio motor inferior é esperada.

Os critérios revisados de El Escorial[14] e Awaji[15] são os critérios mais utilizados (Quadro 1). É importante observar que esses são critérios de classificação e não uma medida da gravidade da doença. Embora uma classificação de ELA clinicamente definida carregue, em média, um prognóstico pior do que ELA clinicamente possível. Sistemas de estadiamento que visam informar a progressão da doença e o prognóstico também foram propostos e estão começando a ganhar terreno e aceitação, como por exemplo, o sistema de estadiamento de King e o Milano-Torino[16].

Para pacientes com história de fraqueza progressiva e um exame revelando achados difusos do neurônio motor superior e do neurônio motor inferior, a avaliação diagnóstica pode ser focada. Devem ser realizados estudos de eletroneuromiografia (ENMG). Os estudos de condução nervosa geralmente demonstram a preservação das respostas sensoriais com amplitudes motoras normais. Já no estudo da agulha deve demonstrar sinais de desnervação ativa (potenciais de fibrilação e ondas agudas positivas) juntamente com desnervação crônica em vários miótomos. Discretas anormalidades eletromiográficas com achados no exame físico de neurônio motor superior podem ser vistas em fases precoces ou, então, o paciente pertencer à variante de predomínio do neurônio motor superior (esclerose lateral primária). No entanto, isso deve levar à consideração de uma etiologia alternativa de envolvimento do neurônio motor superior com uma lesão coexistente do neurônio motor inferior (por exemplo, radiculomielopatia cervical). Recomendada, nestes casos, a ressonância magnética do neuroeixo.

Além da avaliação eletrodiagnóstica e neuroimagem, testes adicionais limitados podem ser necessários para excluir diagnósticos específicos em certos cenários clínicos (Quadros 2, 3 e 4).

Uma vez que o diagnóstico de ELA é

| | |
|---|---|
| ELA clinicamente definida | Definida pela evidência clinica ou eletrofisiológica de sinais de NMS e NMI na região bulbar e pelo menos duas regiões espinhais ou presença de sinais de NMS e NMI em três regiões espinhais. |
| ELA clinicamente provável | Definida pela evidência clinica ou eletrofisiológica de sinais de NMS e NMI em pelo menos duas regiões com os sinais de NMS necessariamente rostral (acima) aos sinais de NMI. |
| ELA clinicamente possível | Definida pela evidência clinica ou eletrofisiológica de sinais de NMS e NMI em pelo menos uma região; ou somente sinais de NMS em duas ou mais regiões; ou sinais de NMI rostral aos sinais de NMS. Neuroimagem e testes laboratoriais devem ser realizados e outros diagnósticos devem ser excluídos |

Quadro 1: Critérios diagnósticos Awaji.

Fonte: Adaptado de Carvalho *et al*., 2008[17].

| Diagnóstico | Pista Diagnóstica | Teste Confirmatório |
|---|---|---|
| Fasciculações benignas | Início agudo, generalizado, sem fraqueza | ENMG não demonstra desnervação ou reinervação crônica |
| Miopatia por corpos de inclusão | Fraqueza dos flexores profundos dos dedos e quadríceps | ENMG miopático, mais anticorpo NT5C1A e achados de biópsia muscular |
| Neuropatia motora multifocal (MMN) com bloqueio de condução | Padrão de neurogênico (em vez de miopático) com predominância assimétrica de extremidade superior | Bloqueio de condução motora parcial em estudos de condução nervosa, anticorpos anti-GM1 positivos |
| Amiotrofia neurálgica | Dor no início, envolvimento de nervos identificados, curso autolimitado | Estudos de condução nervosa e achados EMG, RM com e sem contraste do plexo envolvido |
| Doença de Hirayama | Jovem do sexo masculino com fraqueza e atrofia em mãos assimétricas, curso autolimitado | Achados de RM |
| Doença de Kennedy | Progressão lenta, espasmos faciais, tremor, neuropatia sensorial, evidência de insensibilidade a androgênios (por exemplo, ginecomastia, atrofia testicular) | Expansão da repetição CAG no gene do receptor de andrógeno |
| Doença de Charcot-Marie-Tooth com predominância motora (CMT) / atrofia muscular espinhal distal | Início simétrico e distal, início precoce, progressão lenta | Estudos de condução nervosa que demonstram amplitudes anormais do potencial de ação do nervo sensorial e (em CMT tipo 1) evidência de desmielinização; teste genético positivo para CMT |
| Síndrome pós pólio | História de poliomielite pregressa de longa data seguida por lenta progressão de fraqueza; dor muscular é comum | Potenciais de ação da unidade motora gigante em EMG |

Quadro 2: Diagnósticos diferenciais (predomínio do neurônio motor inferior).

Fonte: Adaptado de Quinn & Elman, 2020[18].

| Diagnóstico | Pista Diagnóstica | Teste Confirmatório |
|---|---|---|
| Mieloneuropatias nutricionais | Déficits sensoriais; sinais de neuropatia sensorial na ENMG | Condução sensorial anormal, deficiência de vitamina B12 ou cobre, RM da coluna dorsal alterada |
| Paraparesia espástica hereditária | Início jovem, história familiar, progressão lenta, predominantemente envolvimento da perna | Painel genético positivo para Paraparesia espástica hereditária |
| Adrenomieloneuropatia | Neuropatia sensorial, com ou sem insuficiência adrenal, ligado ao X (mulheres também podem ser afetadas) | Estudos de condução sensoriais anormais, mutação ABCD1 |
| Doença Tay-Sachs de inicio tardio | Ataxia Cerebelar / Atrofia, Características psiquiátricas, Ascendência Ashkenazi (recessiva) | Presença de mutações HEXA |
| Doença de corpos poliglucosanos do adulto | Perda sensorial distal, bexiga neurogênica, ataxia cerebelar, déficits cognitivos | RM com lesão em substância branca, mutações de GBE1 |
| Mielopatia do vírus da imunodeficiência humana (HIV) | História longa de HIV; A RM pode ser normal | HIV positivo |
| Esclerose múltipla | Envolvimento sensorial e esfíncter, curso remitente recorrente (alguns) | Resultados de RM , achados de liquor |
| Diagnóstico | Pista diagnóstica | Teste confirmatório |

Quadro 3: Diagnósticos diferenciais (predomínio do neurônio motor superior).

Fonte: Adaptado de Quinn & Elman, 2020[18].

| Diagnóstico | Pista Diagnóstica | Teste Confirmatório |
|---|---|---|
| Mielorradiculopatia cervical. | Envolvimento do esfíncter, dor, sintomas sensoriais em nível | RM com estenose foraminal e de canal (deve ser rostral para os achados de exame de neurônios do motor superior) |

Quadro 4: Diagnósticos diferenciais (combinação do neurônio motor inferior e superior).

Fonte: Adaptado de Quinn & Elman, 2020[18].

estabelecido, uma reavaliação cuidadosa deve ser realizada rotineiramente nas visitas de acompanhamento para garantir que quaisquer novos sintomas ou sinais permaneçam consistentes com o diagnóstico de ELA e não sugiram um diagnóstico alternativo.

## BIOMARCADORES DE ELA

Atualmente, nenhum biomarcador é usado na prática para diagnóstico (além da exclusão de outras etiologias) ou rastreamento da progressão da doença, embora vários tenham demonstrado alguma promessa, particularmente na previsão do prognóstico e progressão da doença. Estes incluem marcadores de fluido corporal (por exemplo, cadeia leve de neurofilamento e cadeia pesada de neurofilamento fosforilado, miR-451, proteína-1 quimioatraente de monócitos), medidas eletrofisiológicas (por exemplo, miografia de impedância elétrica, estimativa de número de unidade motora – MUNIX) e técnicas de imagem (por exemplo, ressonância magnética, emissão de pósitrons e tomografia [PET]). Biomarcadores específicos foram desenvolvidos para certas formas de ELA familiar, incluindo níveis de superóxido dismutase 1 (SOD1) no liquor. O desenvolvimento de biomarcadores é fundamental para desenvolvimento de fármacos, especialmente devido à heterogeneidade das características clínicas da ELA[19,20].

## PATOLOGIA

O nome ELA reflete as características patológicas originais descritas por Charcot. Junto com a atrofia muscular (amiotrofia) devido à desnervação, ele notou cicatrizes e endurecimento (esclerose) das porções (laterais) da medula espinhal, a localização dos tratos corticospinais. As características patológicas clássicas da ELA também incluem corpos de Bunina, pequenas inclusões citoplasmáticas eosinofílicas encontradas no citoplasma de neurônios motores sobreviventes em quase todos os tipos de ELA. No entanto, seu significado ainda não foi explicado[21]. Potencialmente mais relevantes são as inclusões citoplasmáticas ubiquitinadas que contêm a proteína de ligação ao DNA 43 (TDP-43), que estão presentes em quase todos os pacientes e representam uma ligação patológica entre a ELA e a DFT[22].

## GENÉTICA

A ELA é mais comumente uma doença esporádica, sem história familiar em 90% dos pacientes. Aproximadamente 10% dos pacientes tem uma história familiar (ELA familiar), que é geralmente autossômica dominante; nos últimos 30 anos, essa população foi amplamente explorada, com o objetivo de explicar os fundamentos genéticos de sua doença e alavancar esse conhecimento para uma maior compreensão dos mecanismos subjacentes de morte celular em todas as formas de ELA.

Em 1993, as mutações SOD1 foram a primeira causa genética de ELA familiar a ser descrita. As mutações SOD1 são responsáveis por aproximadamente 20% da ELA familiar. Como nenhuma outra mutação familiar de ELA foi descoberta por 15 anos após SOD1, este gene se tornou o principal modelo para genética de ELA.

Em 2008, após um período prolongado sem grandes descobertas, uma família com ELA dominante foi identificada com uma mutação comum no gene TARDBP. Embora seja uma causa incomum de ELA familiar, a descoberta da mutação TARDBP foi um ponto de virada importante porque ligou uma mutação genética à característica patológica mais comum já observada (inclusões de TDP-43), e marcou o início de uma década de descoberta de novos genes associados com ELA familiar. O TDP-43 desempenha um papel crítico no processamento de RNA e essa via se tornou um foco central na patogênese da ELA[23].

Mutações no gene fundido no sarcoma (FUS) são uma causa incomum de ELA familiar (<5%), mas são importantes por causa da semelhança entre a função FUS e TARDBP. Além disso, as mutações

FUS são mais comumente vistas em pacientes com ELA de início precoce e devem ser consideradas em qualquer paciente que apresente ELA na segunda ou terceira década de vida[24]. A descoberta mais significativa na genética de ELA da última década é a localização de uma mutação no C9orf72. Um estudo finlandês, que é uma região geográfica ideal para estudo devido à alta incidência de ELA e relativa homogeneidade genética. Expansões de pelo menos 30 repetições estão associadas a ELA, DFT ou ELA-DFT. Expansões no C9orf72 explicam 40% da ELA familiar em uma população europeia e quase 10% da ELA esporádica[25].

Digno de nota, a contribuição das expansões C9orf72 em populações não europeias pode ser diferente. Por exemplo, um estudo de 228 pacientes brasileiros com ELA (39 familiares e 189 esporádicos) revelou expansão C9orf72 em menos de 13% das famílias e 3% dos esporádicos[26].

Em território brasileiro, a mutação no gene VAPB é a forma mais prevalente, mutação autossômica dominante, que apresenta um predomínio de neurônio motor inferior e acometimento de musculatura mais axial e presença de um tremor fino que pode preceder em anos o déficit motor[26].

## FISIOPATOLOGIA

Uma teoria unificadora da fisiopatologia permanece indefinida e pode, em última análise, se provar inatingível. As múltiplas vias potenciais que podem desempenhar um papel na fisiopatologia da ELA são revisadas abaixo. Essas vias provavelmente interagem e podem variar em importância entre cada paciente.

### Processamento de proteína malformada

A agregação de proteínas mau dobradas e processos ineficientes de degradação dessas proteínas são características de quase todas as condições neurodegenerativas.

### Processamento prejudicado de RNA

Com a descoberta das inclusões citoplasmáticas do TDP-43 na ELA, o processamento do RNA se tornou uma área importante de foco na patogênese. TDP-43 é uma proteína de ligação a DNA / RNA envolvida na transcrição, *splicing* e transporte de RNA e geralmente está localizada exclusivamente no núcleo. A descoberta de TDP-43 deslocado para o citoplasma levantou preocupação para uma perda da função nuclear TDP-43 no processamento de RNA ou um efeito tóxico de agregados citoplasmáticos TDP-43, ou uma combinação dos dois.

### Anormalidades e falhas celulares

Numerosos sinais de anormalidades celulares na ELA são difíceis de categorizar como problemas primários ou consequências a jusante da neurodegeneração de um dos mecanismos discutidos acima. Estes incluem hiperexcitabilidade neuronal, estresse do retículo endoplasmático, insuficiência mitocondrial, anormalidades do citoesqueleto, transporte axonal prejudicado, retração axonal e falha sináptica (Figura 1)[27].

### Desregulação Imune

O papel do sistema imunológico e da terapia imunomoduladora na ELA tem sido debatido há muito tempo. Existem evidências claras de ativação imune na ELA e uma relação entre estados pró-inflamatórios e progressão mais rápida da doença. Micróglia ativados são encontrados no córtex motor e medula espinhal de pacientes e normalmente estão ausentes nos controles. Citocinas pró-inflamatórias, por exemplo, IL-6 estão associadas a doenças com progressão mais rápida[29].

Apesar desses achados, vários ensaios clínicos de imunossupressão, incluindo corticosteroides, azatioprina, ciclofosfamida e imunoglobulina falharam em mostrar um efeito significativo na progressão da doença. No entanto, as abordagens atuais para reduzir o estado pró-inflamatório (por exemplo, masitinibe) ou encorajar um estado antiinflamatório/pró-regulatório (por

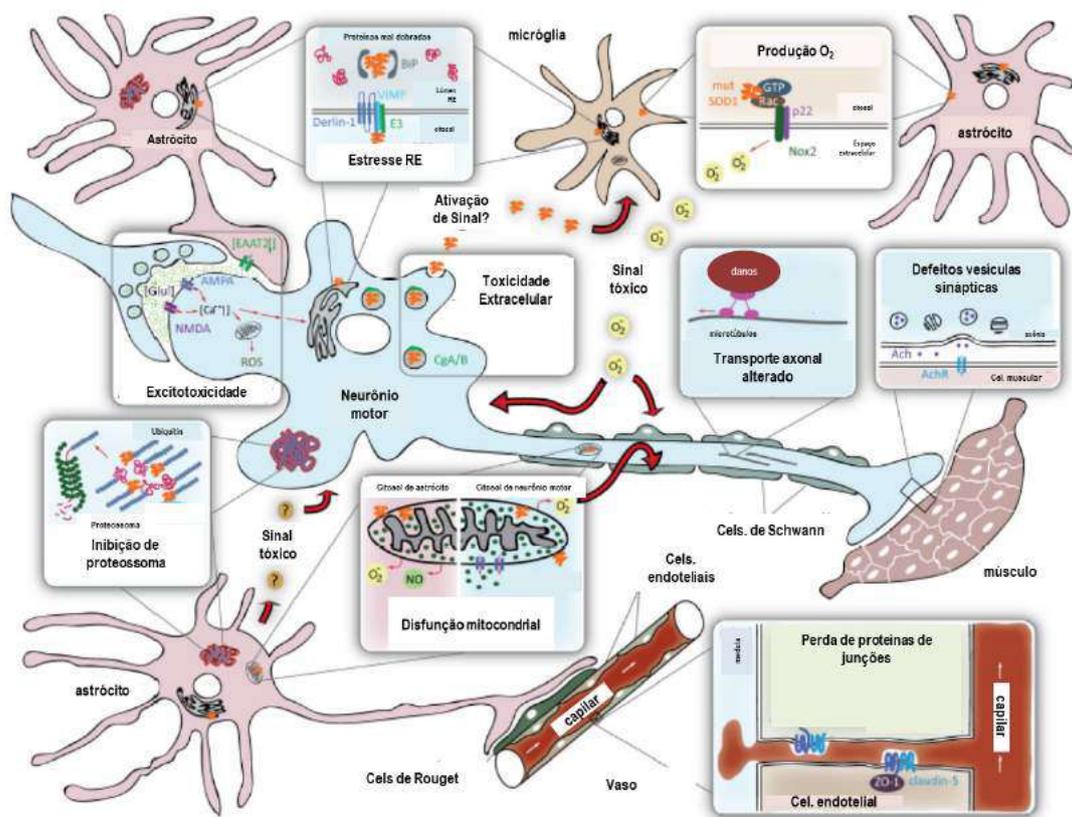



Figura 1: Mecanismos patológicos na ELA.

Fonte: Adaptado de Ilieva *et al.*, 2009[28].

exemplo, rapamicina) estão em testes humanos ativos. As células-tronco mesenquimais, que podem ter uma variedade de efeitos tróficos nos neurônios motores, também parecem ter um impacto nos marcadores inflamatórios, que podem predizer a resposta a essa terapia[30].

## ABORDAGENS

Atualmente, ELA não tem cura. Algumas opções de modificação da doença com eficácia limitada estão disponíveis. Grande parte do foco do atendimento de ELA centra-se no manejo multidisciplinar dos sintomas.

### Terapias modificadoras de doenças

Apesar de décadas de ensaios clínicos envolvendo vários agentes com mecanismos de ação variados, apenas dois agentes modificadores da doença estão disponíveis atualmente (no Brasil, apenas um), ambos com efeitos modestos sobre os resultados da doença. Riluzol, um inibidor da transmissão neuronal glutamatérgica, foi aprovado pela primeira vez em 1995 após demonstrar consistentemente um benefício modesto de sobrevida em média de 3 meses[31]. Edaravone, que é um eliminador de radicais livres administrado por via intravenosa que reduz o estresse oxidativo no contexto de lesão celular, foi aprovado nos Estados Unidos em 2017 com base em um pequeno estudo de pacientes japoneses com ELA precoce, difusa e rapidamente progressiva. Nesta população, uma redução de 33% no declínio da escala funcional (ALSFRS-R) foi observada ao longo do curso de seis meses. Porém, em outro ensaio com uma população mais ampla de ELA não conseguiu demonstrar esse

efeito[32]. Uma série de questões permanece em aberto sobre a eficácia do edaravone.

Para tratamento sintomático, algumas opções são:

- câimbra: baclofeno;
- depressão: IRSS;
- espasticidade: baclofeno; tizanidina;
- fasciculações: carbamazepina; gabapentina;
- insônia: antidepressivo tricíclico; trazodona; mirtazapina; zolpiden.
- riso e choro imotivados: destrometorfan e quinidina; e
- sialorreia: amitriptilina, propantelina, escopolamina, toxina botulínica em glândula submandibular e colírio de atropina.

## Cuidado do paciente com ELA

As intervenções não farmacêuticas também demonstraram benefícios na ELA. Especificamente, os pacientes que recebem cuidados multidisciplinares relatam melhor qualidade de vida e sobrevida mais longa[33]. O atendimento ambulatorial ideal envolve ter pacientes com ELA atendidos em uma clínica multidisciplinar a cada 3 meses, na qual o índice de massa corporal e a capacidade vital forçada são cuidadosamente monitorados. Recomendações sobre nutrição, manobras adaptativas de deglutição, uso de equipamentos e dispositivos de mobilidade e intervenções respiratórias devem ser discutidas rotineiramente com suporte oferecido aos pacientes e cuidadores. ELA está associada a morbidade substancial, e o tratamento dos sintomas de ELA é um foco crítico do cuidado multidisciplinar.

## Suporte ventilatório

Foi demonstrado que o suporte ventilatório não invasivo melhora a qualidade de vida dos pacientes e prolonga a vida, quando aplicado adequadamente, indicado quando os pacientes começam a experimentar os efeitos iniciais da insuficiência ventilatória, incluindo a interrupção do sono ou com valores na CVF menor que 70% do previsto ou no teste de SNIP menor que 40cm$H_2O$, este é um teste simples e de rápida realização com vantagem de não depender da prensa bucal, muitas vezes já comprometida, para a sua avaliação. A eficácia da ventilação não invasiva é apoiada por um estudo randomizado e controlado[34].

## Considerações dietéticas

Paciente portador de ELA deverá receber uma dieta hipercalórica e hiperproteica. Quanto melhor o componente nutricional do paciente melhor será o seu prognóstico. Consultas com um nutricionista e com um fonoaudiólogo devem ser solicitadas para ajudar o paciente a compensar o emagrecimento e a disfagia.

A colocação de uma GTT deve ser considerada em pacientes que não conseguem manter a ingestão calórica adequada como resultado de dificuldades de deglutição e que têm uma CVF acima de 50% do previsto. A GTT é fundamental para uma melhor qualidade de vida num estágio mais avançado da doença, permitindo ao paciente ter hidratação e nutrição adequada, além de ser uma via para administração medicamentosa, sendo imperativo ao médico ficar atento ao momento adequado e orientar corretamente o paciente. O procedimento deve ser realizado antes da completa incapacidade alimentar oral do paciente, correndo o risco de não ser possível a realização num estágio avançado devido à necessidade de anestésicos em pacientes que não desejam a realização de traqueostomia.

## Atividade física

Inicialmente, nenhuma restrição de atividade é necessária. De fato, no início do curso da ELA, os pacientes devem ser incentivados a continuar as atividades de rotina. Entretanto, os pacientes não devem se exceder ao ponto de fadiga. A atividade física ajuda a estimular as vias funcionantes e a reinervação, importante respeitar o próprio limite

de fadiga muscular e cansaço do paciente, pois após esse limiar poderá evoluir com sobrecarga e sofrimento das vias ainda ativas.

## Considerações de fim de vida

Questões de fim de vida devem começar a serem discutidas e esclarecidas precocemente. No entanto, isso pode não funcionar bem para alguns pacientes. O médico deve estar ciente do estado individual e das leis nacionais que regulam essas questões. Também encorajar, se apropriado para o paciente, a conclusão de diretivas antecipadas, e documentar as preferências do paciente nos registros médicos. Importante saber informar as opções, esclarecer as dúvidas e ressoar com as dificuldades do cenário do paciente.

## VARIANTES DE ELA

A paralisia bulbar progressiva é uma síndrome rara em que a doença se limita ao segmento bulbar. Termo mais antigo, porém, ainda utilizado, hoje há uma tendência de chamá-la de ELA bulbar, pois se inicia no segmento cefálico, mas com o ganho de sobrevida dos pacientes nos últimos tempos, nota-se que o acometimento motor se espalha para os demais segmentos. Provavelmente, antigamente, o paciente falecia antes desta evolução clínica. Apresenta-se com mais frequência em mulheres mais velhas e o prognóstico é pior do que as outras formas de doença do neurônio motor.

O *flail arm*, também conhecido como diplegia amiotrófica braquial, envolve a perda lentamente progressiva da função de ambos os braços, nota-se acometimento em outros segmentos, tanto clinicamente como ENMG, porém, claramente, há uma desproporção de velocidade de progressão. É muito comum o paciente ficar com os braços plégicos, proximal e distal enquanto que o segmento cefálico e pernas mantêm a funcionalidade por longo período. Fenótipo muito mais frequente em homens do que mulheres e é relacionado a um melhor prognóstico. Existe também o *flail leg*, condição similar, onde o prejuízo predominante encontra-se nos membros inferiores, nesta variante ainda existem outras condições que ainda carecem de melhores compreensões, se são a mesma entidade ou sub variantes (por exemplo, forma pseudopolineuropática, Patrikius)[35].

A atrofia muscular progressiva ocorre quando a doença clínica é limitada ao neurônio motor inferior. Uma série mostrou que os pacientes com atrofia muscular progressiva têm maior probabilidade de ser homens e mais velhos no início da doença e sobreviver por mais tempo.

A esclerose lateral primária é uma doença de progressão lenta com sobrevida prolongada que permanece isolada no neurônio motor superior por pelo menos 4 anos desde o início. A esclerose lateral primária geralmente começa por volta dos 50 anos, na maioria das vezes começa nas pernas e frequentemente envolve a região bulbar.

## MÍMICAS DE ELA

Atrofia monomélica, também chamada de doença de Hirayama, mais comumente se apresenta com fraqueza assimétrica no braço em homens jovens. Geralmente, envolve a musculatura C8/T1 e a progressão ocorre ao longo de 2 a 5 anos em etapas. O diagnóstico é feito com base na história, nos achados clínicos clássicos e nos achados cervicais de RM, incluindo flexão dinâmica. Os achados de imagem têm um deslocamento da dura-máter levando à compressão da medula espinhal e a presença do plexo venoso peridural posterior proeminente. O mecanismo fisiopatológico proposto é de compressão da medula espinhal, na flexão cervical, pelo deslocamento para frente da dura-máter com isquemia das células do corno anterior.

Isso pode resultar do crescimento insuficiente da dura-máter em relação à coluna vertebral durante a puberdade, o que explicaria a maior prevalência em homens jovens. A terapia com colar cervical e evitar a flexão prolongada do pescoço tem sido recomendada durante a fase inicial ou rapidamente

progressiva da doença. A intervenção cirúrgica, artrodese que raramente era indicada, cada vez mais comum vem tornando-se numa alternativa relativamente simples, duradoura e segura (Figuras 2 e 3).

Figura 2: RM cervical tradicional

Fonte: Os autores, 2021.

Figura 3: RM cervical com flexão cervical.

Fonte: Os autores, 2021.

A doença de Kennedy, a atrofia muscular bulbar espinhal, é causada pela repetição de trinucleotídeos, CAG, ligado ao cromossomo X. A doença se manifesta em homens que apresentam fasciculações, cólicas, tremor e fraqueza. O início da fraqueza ocorre mais comumente na região bulbar. Sintomas de insensibilidade aos andrógenos, incluindo infertilidade e ginecomastia, são comuns[33].

## ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença autossômica recessiva dos neurônios motores inferiores caracterizada por fraqueza progressiva e atrofia muscular. É causada por uma deleção/mutação homozigótica no gene do neurônio motor de sobrevivência 1 (SMN1) no cromossomo 5q13. A doença é classificada em grupos, por

idade de início dos sintomas e disfunções motoras apresentadas, e é útil para o prognóstico. Pacientes com tipo 1 (AME1) apresentam fraqueza severa, com início em menos de 6 meses de idade, e não alcançam a capacidade de sentar-se independentemente. Pacientes com tipo 2 (AME2) têm fraqueza mais leve que se apresenta antes dos 18 meses de idade e são capazes de sentar, mas não alcançam a capacidade de andar independentemente. Pacientes com tipo 3 (AME3) apresentam fraqueza na infância e são capazes de deambular. Pacientes com tipo 4 (AME4) apresentam fraqueza mais branda de início na idade adulta. A gravidade da doença é influenciada por um número de cópias variável de um segundo gene SMN2 parálogo.

Nas últimas décadas, uma compreensão do papel da proteína SMN no desenvolvimento e manutenção da unidade motora e a genética intrincada subjacente à AME levou a desenvolvimentos notáveis na terapêutica com três tratamentos aprovados pelo FDA, um visando a substituição do gene SMN1 (onasemnogene abeparvovec-xioi) e dois outros que aumentam a produção da proteína SMN a partir do gene SMN2 (*nusinersen* e *risdiplam*). Essas terapias são mais eficazes quanto mais precoces são iniciadas.

## CONCLUSÃO

A ELA permanece como uma desordem devastadora sem tratamentos substanciais modificadores da progressão da doença. O diagnóstico é clínico, com apoio de ENMG, com base nos sinais e sintomas do neurônio motor superior e do neurônio motor inferior. Ressaltando que a orientação adequada, o amparo do paciente e de familiares, a condução assertiva e individualizada das decisões a serem tomadas (por exemplo, gastrostomia e traqueostomia) e os cuidados multidisciplinares e integrados (nutrição, fonoaudiologia, terapia ocupacional, psicologia, fisioterapia respiratória e neurológica e aprendizado de novas habilidades) têm demonstrado um ganho significativo na sobrevida e, principalmente, na qualidade de vida dos pacientes nas ultimas décadas.

## REFERÊNCIAS


1- Charcot JM, Joffroy A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lesion de la substance grise et des faisceaux antero-lateraux de la moelle epiniere. Arch Physiol Neurol Path. 1869;2:744-754.

2- Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, *et al*. Prognostic factors in ALS: A critical review. Amyotroph Lateral Scler. 2009;10(5-6):310-323.

3- Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, *et al*. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. Neuroepidemiology. 2013;41(2):118-130.

4- Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurol. 2011;7(11):639-649.

5- Ravits JM, La Spada AR. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: deconstructing motor neuron degeneration. Neurology. 2009;73(10):805-811.

6- Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, *et al*. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. Neurology. 2009;72(12):1087-1094.

7- Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, *et al*. Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2009;73(15):1227-1233.

8- Niedermeyer S, Murn M, Choi PJ. Respiratory failure in amyotrophic lateral sclerosis. Chest 2019;155(2):401–408.

9- Sarmento A, Fregonezi G, Dourado-Junior MET, *et al*. Thoracoabdominal asynchrony and paradoxical motion in middle stage amyotrophic lateral sclerosis. Respir Physiol Neurobiol 2019;259:16–25.

10- Lapchak PA. Neuronal dysregulation in stroke-associated pseudobulbar affect (PBA): diagnostic scales and current treatment options. J Neurol Neurophysiol. 2015;6(5):323.

11- Massman PJ, Sims J, Cooke N, *et al*. Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996;61(5):450–455.

12- Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, *et al*. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? Neurology. 2003;60(7):1094–1097.

13- Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Neurology. 2002;59(7):1077–1079.

14- Ludolph A, Drory V, Hardiman O, *et al*. A revision of the El Escorial criteria – 2015. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015;16(5–6):291–292.

15- Nodera H, Izumi Y, Kaji R. New diagnostic criteria of ALS. Brain Nerve. 2007;59(10):1023–1029.

16- Fang T, Al Khleifat A, Stahl DR, *et al*. Comparison of the King's and MiToS staging systems for ALS. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(3–4):227–232.

17- de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, Mills K, Mitsumoto H, Nodera H, Shefner J, Swash M. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. Clin Neurophysiol. 2008;119(3):497-503.

18- Quinn C, Elman L. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases. Continuum (Minneap Minn). 2020;26(5):1323-1347.

19- Benatar M, Boylan K, Jeromin A, *et al*. ALS biomarkers for therapy development: state of the field and future directions. Muscle Nerve. 2016;53(2):169–182.

20- Vijayakumar UG, Milla V, Cynthia Stafford MY, *et al*. A systematic review of suggested molecular strata, biomarkers and their tissue sources in ALS. Front Neurol. 2019;10:400.

21- Mori F, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Co-localization of Bunina bodies and TDP-43 inclusions in lower motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. Neuropathology. 2014;34(1):71–76.

22- Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, *et al*. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science. 2006;314(5796):130–133.

23- Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, *et al*. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science. 2006;314(5796):130–133.

24- Kwiatkowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc AL, *et al*. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. Science. 2009;323(5918):1205–1208.

25- Renton AE, Majounie E, Waite A, *et al*. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. Neuron. 2011;72(2):257–268.

26- Chadi G, Maximino JR, Jorge FMH, Borba FC, Gilio JM, Callegaro D. Genetic analysis of patients with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis in a Brazilian Research Center. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(3-4):249-255.

27- Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurosci. 2013;14(4):248–264.

28- Ilieva H, Polymenidou M, Cleveland DW. Non–cell autonomous toxicity in neurodegenerative disorders: ALS and beyond. J Cell Biology 2009;187:761–772.

29- McGeer PL, McGeer EG. Inflammatory processes in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 2002;26(4):459–470.

30- Kern R, Cudkowicz M, Berry J, *et al*. NurOwn® Phase 2 ALS study: ALSFRS-R subscale responder analysis. Paper presented at: 70th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. 2018;S38.002.

31- Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database Syst Rev. 2012;(2):CD001447.

32- Maragakis NJ. What can we learn from the edaravone development program for ALS? Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(1):98–103.

33- Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, *et al*. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2009;73(15):1218–1226.

34- Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2006;5(2):140-147.

35- Jawdat O, Statland JM, Barohn RJ, *et al*. Amyotrophic lateral sclerosis regional variants (brachial amyotrophic diplegia, leg amyotrophic diplegia, and isolated bulbar amyotrophic lateral sclerosis). Neurol Clin. 2015;33(4):775–785.

36- Madeira JLO, Souza ABC, Cunha FS, *et al*. A severe phenotype of Kennedy disease associated with a very large CAG repeat expansion. Muscle Nerve. 2018;57(1):E95-E97.

# CAPÍTULO 29

## SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

**Eduardo Estephan**

**Vinicius Hardoim**

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Guillain-Barré (ou síndrome de Landry-Guillain-Barré-Strohl) é a causa mais comum de paralisia flácida aguda ou subaguda na prática clínica. Essa síndrome de natureza autoimune se apresenta de várias formas, sendo as duas mais prevalentes a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP) e a neuropatia motora axonal aguda (AMAN), sendo até 80% dos casos constituídos da forma AIDP. As proporções, no entanto, variam significativamente de acordo com a região. Locais como América do Sul, Ásia e América Central podem apresentar até 30 a 65% dos casos como a forma axonal motora aguda[1,2].

A incidência varia entre 0,81 a 1,89 casos para cada 100.000/hab. por ano nos Estados Unidos e Europa, enquanto no Brasil fora encontrada taxa de 0,4 casos para cada 100.000/hab. por ano em estudo realizado em um hospital terciário no estado de São Paulo. Normalmente homens são ligeiramente mais afetados que mulheres e o risco de doença aumenta conforme a idade, principalmente após os 70 anos. Crianças e adolescentes também são acometidos e não há sazonalidade estabelecida[3,4]. Apesar de não ser considerada epidêmica, a síndrome de Guillain-Barré (SGB) pode seguir surtos de patógenos desencadeantes. No Brasil, fora evidenciado aumento dos casos após surto de Zika Vírus em 2015 através de estudos observacionais[5,6]. Em 1976 o risco atribuível à vacina contra Influenza A (H1N1) era de 1 caso para cada 100.000 aplicações. Essa relação, que por vezes ainda preocupa a comunidade médica, fora descartada após estudos demonstrarem que o risco de SGB atribuível à vacina contra H1N1 era de 1,6 casos para cada 1.000.000 de aplicações, enquanto o risco de desenvolver SGB após infecção por Influenza A era 4 a 7 vezes maior do que após a vacinação[7,8].

A primeira descrição da doença é datada de 1850 pelo francês Jean Baptiste Octave Landry de Théizillat, que descreveu dez casos com três diferentes apresentações: paralisia ascendente sem alteração sensitiva; paralisia ascendente com anestesia ascendente e paralisia progressiva com discreta perda sensitiva. Na situação não fora realizada punção lombar, pois essa só seria introduzida por Quincke em 1891. Em 1916, os três médicos franceses Georges Charles Guillain, Jean Alexandre Barré e André Strohl descreveram uma síndrome caracterizada por distúrbio motor, arreflexia, parestesia com discreto distúrbio sensitivo, hiperalbuminose sem reação celular no líquido cefalorraquidiano e discreta alteração nas reações elétricas de nervos e músculos. Na época, o tratamento empregado consistia em repouso, massagem e aplicações de estricnina[9].

Em 1990 foram reafirmados os critérios previamente definidos pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINDS). Foram elencados critérios para o diagnóstico da SGB e divididos como critérios necessários, fortemente associados, variantes e os que descartam o diagnóstico. Esses critérios sugerem que a fraqueza progressiva em mais de um membro e normalmente simétrica, bem como a arreflexia são a base para o diagnóstico clínico ao se deparar com um caso suspeito. Os critérios estão descritos na Tabela 1[10]. Recentemente foram adaptados em "níveis de certeza diagnóstica"[11]. No entanto, a

necessidade da observação de um curso monofásico da doença para o diagnóstico de certeza, proposta pela mudança, faz com que a modificação dos critérios tenha pouca relevância no momento da admissão do paciente, haja visto que a imunoterapia deve ser iniciada o mais precocemente possível e a observação do curso da doença será feita em um segundo momento.

Como o próprio nome sugere, a injúria imunomediada tem como alvo a bainha de mielina na AIDP e a membrana axonal (axolema) na AMAN. A base da fisiopatologia da síndrome de Guillain-Barré é a semelhança entre as moléculas de superfície dos organismos infecciosos e do axolema ou membrana glial do indivíduo. O mimetismo molecular decorre da indução da resposta imune por meio de anticorpos contra glicanas expressas nas membranas lipooligossacarídeas desses organismos, como por exemplo o *C. jejuni.* Dessa forma, os anticorpos anti-lipooligossacarídeo se ligam às estruturas semelhantes presentes nos gangliosídeos do nervo. Na AMAN, os anticorpos anti-gangliosídeos se ligam principalmente aos gangliosídeos GM1 e GD1a. Em modelos animais, os anticorpos anti-gangliosideos causam injúria axonal através da deflagração da cascata de complemento, do recrutamento de macrófagos e do depósito de imunocomplexos na membrana axonal. A integridade anatômica e fisiológica dos terminais nervosos e nodos de Ranvier é afetada, ocasionando bloqueio de condução reversível ou mesmo degeneração axonal, essa com pior prognóstico. A síndrome de Miller-Fisher apresenta fisiopatologia semelhante, mas com diferentes anticorpos associados. Anticorpos anti-GQ1b, característicos da síndrome, têm como alvo os gangliosídeos GQ1b que se apresentam em grande concentração nos nervos cranianos motores que inervam a musculatura ocular extrínseca[12]. Outros anticorpos séricos são descritos na literatura (Tabela 2) e sua relação com a forma de apresentação clínica é justificada pela distribuição dos diferentes gangliosídeos nos diferentes nervos periféricos.

O maior número de desencadeadores e de anticorpos específicos fazem com que a cascata imunológica presente na forma desmielinizante seja mais complexa do que em sua forma axonal. Alguns gangliosídeos como GM1 e GQ1b estão presentes tanto na membrana axonal quanto nas membranas gliais do nodo de Ranvier, o que pode acarretar tanto desmielinização paranodal quanto o próprio desacoplamento da bainha de mielina do axônio, prejudicando a condução do potencial de ação. Outros anticorpos contra proteínas específicas do nodo de Ranvier já foram identificados na AIDP, incluindo: gliomedina, contactina, TAG1, moesina e neurofascina. A arquitetura molecular do complexo nodal, paranodal e justanodal medeia as interações axono-gliais e promove a fundação da patogênese da SGB. O termo nodo-paranodopatia fora criado para descrever as injúrias nesse domínio. A caracterização do tipo de lesão pode ser especialmente difícil nas nodo-paranodopatias, uma vez que o estudo eletrofisiológico pode apresentar características muito semelhantes em ambas as formas. O bloqueio de condução nodal, seja de origem axonal ou glial, pode ter apresentação clínica como uma forma grave e de rápida evolução, mas também com rápida recuperação após regeneração das membranas afetadas no complexo nodal. Tal prognóstico difere da AMAN, no qual a lesão axonal completa promove degeneração Walleriana e costuma ter pior prognóstico de recuperação, principalmente quando situada em localização distante ao músculo inervado[2,12,13].

## QUADRO CLÍNICO

A síndrome de Guillain-Barré é caracterizada por fraqueza rápida, progressiva e simétrica dos membros, combinada com a hipo/arreflexia. A presença, distribuição e extensão dos sintomas de déficit sensitivo, dor, neuropatia craniana e disautonomia é bastante diversa. Parestesia e/ ou hipoestesia podem aparecer como sintomas sensitivos. Até metade dos pacientes pode apresentar alguma neuropatia craniana, sendo a

| **Subtipos de SGB** | **Quadro clínico** | **Estudo de condução nervosa** | **Anticorpos*** |
|---|---|---|---|
| Polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda (AIDP) | Sensitivo-motor. Neuropatia cranial é comum. Disautonomia frequente | Polirradiculoneuropatia desmielinizante | Diversos |
| Neuropatia axonal motora aguda (AMAN) | Motor puro. Raramente neuropatia cranial | Polineuropatia axonal, potencial de ação sensitivo normal | GM1a, GM1b, GD1a, GalNAc-GD1a |
| Neuropatia axonal sensitivo-motora aguda (AMSAN) | Semelhante à AMAN grave, mas com déficits sensitivos | Polineuropatia axonal, Potencial de ação sensitivo reduzido ou ausente | GM1, GD1a |
| Variante Faringo-Cérvico-Braquial | Fraqueza proeminente em musculatura orofaríngea, facial, cervical e de ombros | Normal na maioria dos pacientes;<br>Por vezes padrão axonal em MMSS | GT1a > GQ1b >> GD1a |
| Síndrome de Miller Fisher | Tríade de ataxia, oftalmoplegia e arreflexia | Normal na maioria dos pacientes; Condução nervosa sensitiva ou reflexo H podem apresentar alterações discretas | GQ1b, GT1a |

Tabela 1: Subtipos, quadro clínico e anticorpos.

* Anticorpos são predominantemente IgG, mas IgM e IgA também foram demonstrados.

Fonte: Os autores, 2021.

paralisia facial periférica bilateral e a dificuldade na deglutição as mais comuns. A maior parte dos pacientes desenvolve dor, que pode até mesmo preceder a fraqueza em cerca de um terço dos casos. As parestesias dolorosas, dor radicular, dor muscular, lombalgia e meningismo são formas mais comuns de apresentação. Um quarto dos pacientes chegam a necessitar de ventilação mecânica devido à insuficiência respiratória. A disautonomia pode estar presente em até dois terços dos pacientes, com gravidade variável. A disfunção autonômica mais frequente consiste em desregulação do sistema cardiovascular, com variações da pressão arterial, hipotensão postural, taquicardia sinusal e arritmias. Outras apresentações são as anormalidades pupilares e de sudorese. Disfunções esfincterianas podem estar presentes, mas quando severas, devem alertar para diagnósticos diferenciais como mielopatia ou síndrome da cauda equina. É importante ressaltar que parte dos pacientes manifesta sintomatologia mais branda e mantém a habilidade de andar durante todo curso da doença[1,2,5,14,15].

O curso da doença é monofásico e consiste em quatro fases: progressão, nadir, platô e recuperação. Após início dos sintomas, cerca de 80% dos pacientes atingem o nadir em até duas semanas e 97% dos pacientes em até quatro semanas. A fase de platô tem sua duração bastante variável, com a maior parte dos pacientes iniciando a recuperação em até sete dias, mas podendo se prolongar por até seis meses. Apesar de possuir característica monofásica, cerca de 5% dos pacientes com SGB podem apresentar recorrências[14]. É importante lembrar, no entanto, que a deterioração relacionada ao tratamento pode ocorrer. Essa, por definição, acontece em até oito semanas do início do mesmo[14,16,17]. A piora ocorre quando a fase de progressão do paciente tem sua duração maior do que o efeito do tratamento empregado. Um estudo mostrou que até 10% dos 472 pacientes apresentaram flutuação relacionada ao tratamento, enquanto apenas 5% dos pacientes apresentou deterioração após mais de 8 semanas do início dos sintomas[14]. Essa diferenciação pode ser importante ao distinguir um paciente com SGB de um paciente com polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) com uma apresentação mais aguda do que o usual que, em geral, ocorre em 5 a 10% dos casos de PDIC[16,17].

A apresentação clínica da SGB adquire diversas formas e corresponde aos diferentes graus de acometimento e da localização dos neurônios afetados. A avaliação eletrofisiológica é essencial para diferenciar as apresentações, no entanto alguns parâmetros clínicos podem corroborar com o diagnóstico. A forma mais prevalente de SGB é a AIDP. Sua apresentação envolve sintomas predominantemente motores, com padrão de fraqueza simétrica, progressiva e aguda, de acometimento proximal e distal. Apesar da forma clássica ser descrita como padrão ascendente, a fraqueza proximal pode anteceder a distal. Os sintomas sensitivos (parestesia e dor) estão presentes na maioria dos casos e costumam preceder os sintomas motores, no entanto as alterações sensitivas ao exame neurológico são menos frequentes. Alguns pacientes podem apresentar um quadro de paraparesia, com fraqueza restrita aos membros inferiores, o que pode dificultar o diagnóstico. Um estudo mostrou que até 70% desses pacientes podem persistir com paraparesia durante seguimento. É importante ressaltar que a fraqueza marcadamente assimétrica é muito incomum em pacientes com SGB, e que quando presente deve levar à investigação de diagnósticos diferenciais[14].

A AMAN é a forma mais prevalente entre os subtipos com acometimento axonal. A apresentação é essencialmente de sintomas motores, apesar de uma minoria dos casos ter sintomas sensitivos[18,19]. Normalmente, os sintomas iniciam nos membros inferiores e são ascendentes. Na AMAN a paralisia de nervos cranianos e sintomas autonômicos também podem estar presentes, mas são menos frequentes do que na forma desmielinizante. Como as fibras aferentes sensitivas tipo Ia estão preservadas, os reflexos tendinosos profundos refletem apenas à fraqueza do grupo muscular examinado. Uma parcela

dos pacientes pode apresentar reflexos normais ou até mesmo hiperreflexia[20,21]. Normalmente, os pacientes com AMAN deterioram mais rapidamente e a recuperação é mais prolongada do que na AIDP. Alguns pacientes, no entanto, se recuperam de forma rápida, mesmo de apresentações severas, o que pode estar relacionado ao mecanismo fisiopatológico das nodo-paranodopatias, discutido acima. A AMAN está mais associada à infecção prévia por *Campylobacter jejuni*[18,19], dessa forma, a informação de uma gastroenterite precedendo o quadro de SGB pode ser valiosa. A neuropatia axonal sensitivo-motora aguda (AMSAN) é uma forma menos comum e geralmente mais grave da SGB axonal[22]. Pacientes com AMSAN costumam apresentar um envolvimento mais severo dos nervos sensitivos e motores e uma frequência maior de sintomas autonômicos, o que explica seu pior prognóstico.

A síndrome de Miller-Fisher (MF) é caracterizada pela tríade de oftalmoplegia, ataxia e arreflexia. Apesar de não constar na tríade clássica, não raro a fraqueza de membros está presente. Esses casos são considerados como uma forma sobreposta de síndromes SGB-MF. A síndrome de Miller-Fisher compartilha os mesmos intervalos de progressão e nadir da SGB clássica, bem como a dissociação proteíno-citológica e a relação frequente com exposição a antígenos que precedem a doença, sendo o mais comum *C. jejuni*. O prognóstico é favorável e a síndrome é considerada benigna e auto-limitada, com resolução dos sintomas em até 6 meses na maioria dos pacientes[11,15]. A avaliação eletrofisiológica apresenta alteração no reflexo H do músculo sóleo na maioria dos casos e o estudo de condução sensitivo e motor frequentemente são normais, com apenas cerca de 30% dos pacientes apresentando alteração no potencial de ação do nervo sensitivo[23].

Outras variantes mais raras também fazem parte do acervo de síndromes clínicas que compõe o espectro da síndrome de Guillain-Barré. A variante faringo-cérvico-braquial (FCB) inicialmente descrita como uma fraqueza aguda na musculatura da orofaringe, do pescoço e dos ombros[24] é discutida hoje como uma variante dentro de um espectro contínuo entre SGB-MF-FCB devido à sobreposição clínica e imulógica frequente entre as formas de apresentação[25]. A encefalite de Bickerstaff, caracterizada por alteração do nível de consciência ou hiperreflexia, associada a ataxia e oftalmoplegia e a neuropatia autonômica aguda também são outras formas clínicas dentro do espectro da SGB[15,25].

## DIAGNÓSTICO

Conforme descrito anteriormente, o diagnóstico da Síndrome de Guillain-Barré é essencialmente clínico, mas a investigação adicional pode auxiliar ou até mesmo ser necessária para confirmação diagnóstica. A punção lombar, frequentemente realizada em pacientes com suspeita de SGB, tem a dissociação proteíno-citológica como uma marcante característica, uma combinação entre hiperproteinorraquia e contagem de células normais no líquido cefalorraquidiano (LCR). Apesar de importante, apenas 64% dos pacientes apresenta a dissociação. O aumento dos níveis de proteína no LCR está presente em cerca de 50% dos pacientes nas primeiras 72h e em 80% após a primeira semana dos sintomas[14]. A pleocitose com mais de 50 células deve chamar a atenção para diagnósticos diferenciais como HIV, linfoma e carcinomatose leptomeníngea[1,14,26]. É importante ressaltar que o uso de altas doses de imunoglobulina humana pode aumentar os níveis tanto de proteína quanto de células no LCR, o que pode atrapalhar o diagnóstico.

Os estudos de condução e eletromiografia podem ser úteis para confirmar o acometimento de nervo periférico ou radicular, bem como determinar padrões de acometimento, diferenciar entre subtipos axonais e desmielinizantes e acrescentar informação prognóstica quanto à extensão da lesão neural. Em casos com apresentação clínica de paraparesia, a eletroneuromiografia pode ser essencial para determinar o acometimento subclínico dos membros superiores. O estudo de condução geralmente é

normal nas primeiras semanas da doença e as alterações eletrofisiológicas costumam surgir após duas semanas do início dos sintomas. Marcadores como o prolongamento ou ausência da onda-F, que reflete acometimento proximal de nervos, troncos ou raízes, podem estar presentes na primeira semana. Outra característica da forma desmielinizante é a preservação do potencial de ação sensitivo do nervo sural associado a potenciais sensitivos anormais nos membros superiores[15,27].

As anormalidades encontradas na eletroneuromiografia dependem do subtipo da SGB. Pacientes com AIDP revelam sinais de desmielinização, como prolongamento da latência motora distal, diminuição da velocidade de condução, prolongamento da latência da onda-F, dispersão temporal e bloqueio de condução. Pacientes com as formas axonais AMAN ou AMSAN demonstram redução da amplitude dos potenciais motores e/ou sensitivos, com ausência das alterações desmielinizantes descritas. Alguns pacientes com a forma axonal podem ser erroneamente diagnosticados com AIDP devido à presença de bloqueio de condução reversível no estudo eletrofisiológico. Nesses casos, novos exames seriados podem auxiliar o diagnóstico, uma vez que nas formas axonais, a recuperação dos potenciais de ação ocorre sem a dispersão temporal[2,15].

A dosagem de anticorpos antigangliosídeos não tem valor diagnóstico definido. Visto que a frequência em que os anticorpos estão presentes é baixa, o exame negativo não exclui a doença. Outro fator de confusão é que os anticorpos, principalmente o IgM, podem estar presentes em outras doenças, gerando falsos positivos. Os anticorpos anti-GQ1b, anti-GM1 e anti-GD1a IgG podem ser considerados exceções, já que o primeiro aparece em pelo menos 90% dos pacientes com Miller-Fisher e os outros dois são bastante frequentes na AMAN[2,28,29].

Apesar de facilmente reconhecida, a SGB pode ser confundida com diversas desordens devido ao seu amplo espectro clínico. Os diagnósticos diferenciais mais comuns incluem mielopatias, doenças da junção neuromuscular (miastenia *gravis* e botulismo), miopatias agudas graves como a miopatia necrosante imunomediada, paralisias periódicas e neuropatias vasculítica, do doente crítico, PIDC, neuropatias carenciais, metabólicas (diabetes e porfíria) e tóxicas (organofosforados e hexacarbonos). A investigação adicional pode ser realizada caso a caso, a depender da apresentação clínica e subtipo da SGB. Nível sensitivo no exame físico neurológico sugere mielopatia. O acometimento desproporcional da musculatura respiratória sugere desordens do músculo ou da junção neuromuscular e quase nunca está presente em casos de PIDC.

## TRATAMENTO

O tratamento de síndrome de Guillain-Barré consiste em dois pilares igualmente importantes: o suporte clínico na fase aguda e o tratamento com imunoterapia. O cuidado multidisciplinar é importante, a fim de evitar complicações graves da doença. Cerca de um quarto dos pacientes evolui com falência respiratória, fazendo com que a monitorização da capacidade vital forçada seja importante para a transferência precoce para uma unidade intensiva e intubação orotraqueal profilática, quando necessário. A necessidade de ventilação mecânica é mais comum entre os pacientes com progressão rápida da doença, paralisia bulbar, acometimento de membros superiores e disfunção autonômica. Os pacientes graves devem ser monitorizados para avaliação de possíveis arritmias cardíacas. Anticoagulantes em doses profiláticas, como a heparina de baixo peso molecular, devem ser utilizados em pacientes. Outras complicações como dor, úlceras de pressão e disfunção esfincteriana também exigem atenção e medidas específicas. É importante lembrar que casos com paralisia facial periférica podem necessitar de oclusão oftálmica. A reabilitação precoce é tão importante quanto o emprego da terapia imunológica.

A imunoterapia na SGB compreende as formas de plasmaférese e imunoglobulina humana endovenosa (IgEV). Os estudos realizados com

| Características requeridas para o diagnóstico de SGB |
|---|
| ● Fraqueza progressiva em MMII e MMSS (por vezes, inicialmente apenas em MMII) |
| ● Arreflexia (ou hiporreflexia) nos membros paréticos |
| **AIDP** |
| Sintomas adicionais |
| ● Fase progressiva dura de dias até 4 semanas |
| ● Sintomas relativamente simétricos |
| ● Sintomas ou sinais sensitivos leves |
| ● Comprometimento de nervos cranianos, especialmente fraqueza dos músculos faciais bilateralmente |
| ● Disfunção autonômica |
| ● Dor (sintoma comum) |
| Estudo de condução nervosa |
| ● Alterações sugestivas de desmielinização (possível de avaliar apenas se a amplitude do PAMC distal > 10% do LIN) |
| ● Latência motora distal prolongada |
| ● Velocidade de condução do neurônio motor diminuída |
| ● Latência da onda-F aumentada, dispersão temporal e bloqueio de condução |
| **AMAN** |
| Sintomas adicionais |
| ● Fase progressiva dura de dias até 4 semanas |
| ● Sintomas relativamente simétricos |
| ● Ausência de sintomas sensitivos |
| ● Raro comprometimento de nervos cranianos |
| ● Disfunção autonômica |
| ● Dor (sintoma ocasional) |
| Estudo de condução nervosa |
| ● Ausência de alterações sugestivas de desmielinização (ou 1 alteração em um nervo se a amplitude do PAMC distal < 10% do LIN) |
| ● Amplitude do PAMC distal < 80% do LIN em ao menos 2 nervos |
| ● Bloqueio de condução transitório pode estar presente |
| **Achados que lançam dúvida quanto ao diagnóstico de SGB** |
| ● Pleocitose (>50 células/uL) |
| ● Disfunção pulmonar grave com fraqueza em membros pouco proeminente no início da doença |
| ● Sinais sensitivos importantes com fraqueza em membros pouco proeminente no início da doença |
| ● Disfunção esfincteriana inicial |
| ● Febre |
| ● Nível sensitivo medular |
| ● Progressão lenta com fraqueza pouco proeminente e sem disfunção respiratória |
| ● Fraqueza assimétrica marcante |
| ● Disfunção esfincteriana persistente |
| Abreviações: SGB, síndrome de Guillain-Barré; PAMC, potencial de ação muscular composto; LIN, limite inferior da normalidade |

Tabela 2: Critérios diagnósticos para SGB.

Fonte: Os autores, 2021.

ambas as formas de tratamento selecionaram pacientes com base em uma escala de incapacidade, onde apenas os com grau 3 – andam dez metros com apoio – ou superior receberam a imunoterapia. A escala *Guillain-Barré Syndrome Disability Scale Scores* varia de 0 a 6, na qual o maior número representa maior incapacidade. A eficácia para o aceleramento da fase de recuperação fora comprovada tanto para a plasmaférese em até quatro semanas após início dos sintomas, quanto para a imunoglobulina em até duas semanas após início dos sintomas[30]. Apesar de eficácia equivalente, a IgEV é de mais fácil acesso e manejo. A dose usual da imunoglobulina é de 2g/kg dividido em cinco dias, considerando 100kg como peso máximo.

A resposta ao tratamento é definida como redução em um ou mais pontos na escala de incapacidade, após quatro semanas do tratamento. Cerca de 40 a 50% dos pacientes não apresentam melhora significativa após o tratamento inicial. Nesses casos, muitas vezes a terapia combinada é empregada, normalmente com a plasmaférese seguida da IgEV. No entanto, em 1997 um estudo mostrou que não há benefício da terapia combinada em relação à qualquer uma das monoterapias[31]. A IgEV seguida de plasmaférese apesar de pouco intuitiva, também pode ser utilizada, no entanto assim como a primeira, não mostrou eficácia ao comparada com IgEV em monoterapia.[32] Outra forma de tratamento em casos refratários é a repetição da dose de IgEV em pacientes refratários ao primeiro tratamento com IgEV. Até o momento não há nenhum estudo randomizado para confirmar ou refutar a eficácia dessa modalidade de tratamento.[33] Como discutido anteriormente, cerca de 10% dos pacientes tratados apresentam uma piora de 1 ponto ou mais na escala de incapacidade em até 8 semanas do início dos sintomas, após a melhora inicial. Essa situação é conhecida como flutuação relacionada ao tratamento e seu reconhecimento é importante principalmente ao diferenciar dos casos de PIDC aguda.

## REFERÊNCIAS


1. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. Lancet. 2005;366(9497):1653-1666.

2. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nat Rev Neurol. 2014;10(8):469-482.

3. Sejvar J J, Baughman A L, Wise M, Morgan O W. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology. 2011;36(2):123-33.

4. Rocha M S G, Brucki S M D, Carvalho A A de S, Lima U W P. Epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome in São Paulo, Brazil. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2004;62(1):33-37.

5. Malta JMAS, Vargas A, Leite PL, *et al*. Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika em municípios da Bahia, 2015. Epidemiol Serv Saúde. 2017;26(1):9-18.

6. Malta JMAS, Ramalho WM. Aumento das internações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil: estudo ecológico. Epidemiol Serv Saúde. 2020; 29(4): e2020056.

7. Salmon DA, Proschan M, Forshee R, *et al*. Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis. Lancet. 2013;381(9876):1461-1468.

8. Poland G A, Jacobsen S J. Influenza vaccine, Guillain-Barré syndrome, and chasing zero. Vaccine. 2012;30(40):5801-5803.

9. Freitas MRG, Vidal CM, Orsini M. Guillain-Barré syndrome: celebrating a century. Arq Neuropsiquiatr. 2017;75(8):600-603.

10. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol. 1990;27:S21-24.

11. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, *et al*. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2011;29(3):599-612.

12. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. Lancet. 2016;388(10045):717-727.

13. Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodo-paranodopathy: beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. Clin Neurophysiol. 2013;124(10):1928-1934.

14. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. Brain. 2014;137(1):33-43.

15. Sheikh KA. Guillain-Barré Syndrome. Continuum (Minneap Minn). 2020;26(5):1184-1204.

16. Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA; Dutch GBS Study Group. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: a prospective study. Neurology. 2010;74(21):1680-1686.

17. Kleyweg R P, van der Meché F G. Treatment related fluctuations in Guillain-Barré syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991;54(11):957-960.

18. Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. Lancet Neurol. 2013;12(12):1180-1188.

19. Van der Meché FG, Van Doorn PA, Meulstee J, Jennekens FG; GBS-consensus group of the Dutch Neuromuscular Research Support Centre. Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barré syndrome. Eur Neurol. 2001;45(3):133-139.

20. Yuki N, Kokubun N, Kuwabara S, *et al*. Guillain-Barré syndrome associated with normal or exaggerated tendon reflexes. J Neurol. 2012;259(6):1181-1190.

21. Uncini A, Notturno F, Kuwabara S. Hyper-reflexia in Guillain-Barré syndrome: systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(3):278-284.

22. Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, *et al*. An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. Brain. 1986;109(6):1115-1126.

23. Kuwabara S, Sekiguchi Y, Misawa S. Electrophysiology in Fisher syndrome. Clin Neurophysiol. 2017;128(1):215-219.

24. Ropper A H. Unusual clinical variants and signs in Guillain-Barré syndrome. Arch Neurol. 1986;43(11):1150-1152.

25. Nagashima T, Koga M, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Continuous spectrum of pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. Arch Neurol. 2007;64(10):1519-1523.

26. van Doorn P A. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS). Presse Med. 2013;42(6):e193-201.

27. Derksen A, Ritter C, Athar P, *et al*. Sural sparing pattern discriminates Guillain-Barré syndrome from its mimics. Muscle Nerve. 2014;50(5):780-784.

28. Mori M, Kuwabara S. Fisher syndrome. Curr Treat Options Neurol. 2011;13(1):71-78.

29. Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. Lancet Neurol. 2013;12(12):1180-1188.

30. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(9):CD002063.

31. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Lancet. 1997;349(9047):225-230.

32. Oczko-Walker M, Manousakis G, Wang S, Malter J S, Waclawik A J. Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome: critical reassessment of effectiveness and cost-efficiency. J Clin Neuromuscul Dis. 2010;12(2):55-61.

33. Verboon C, van den Berg B, Cornblath DR, *et al*. Original research: Second IVIg course in Guillain-Barré syndrome with poor prognosis: the non-randomised ISID study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(2):113-121.

# CAPÍTULO 30

## MIASTENIA *GRAVIS*

**Camila Speltz Perussolo**

### INTRODUÇÃO

As síndromes miastênicas constituem um conjunto raro de doenças que afetam a junção neuromuscular na sua porção pré-sináptica, sináptica ou pós-sináptica.

Elas podem ter origem autoimune, paraneoplásica, congênita ou relacionada ao uso de determinados medicamentos como, por exemplo, inibidores imunológicos de *checkpoint*.

No geral se caracterizam por fatigabilidade flutuante de músculos esqueléticos, sendo a musculatura ocular a mais afetada inicialmente ou no decorrer do curso da doença.

A miastenia *gravis* (MG) é uma forma autoimune da doença, associada à presença de anticorpos que interagem com componentes da membrana pós-sináptica e afetam a transmissão neuromuscular. Ela pode ou não estar associada a neoplasias, principalmente o timoma.

O diagnóstico se dá pela junção de sinais e sintomas sugestivos atrelados à presença de autoanticorpos e/ou outros achados neurofisiológicos compatíveis.

Raros são os pacientes que apresentam remissão total da doença, porém atualmente é uma doença em que se atinge um controle muito satisfatório mediante tratamento farmacológico sintomático, imunomodulador e suportivo, levando os pacientes uma vida normal ou quase normal no que diz respeito às atividades do dia a dia e qualidade de vida.

### EPIDEMIOLOGIA

É uma doença considerada rara, com uma incidência de 8 a 10 por 1.000.000 indivíduos e uma prevalência média de 72 em cada 1 milhão de pessoas. Porém tem se observado um aumento da prevalência, provavelmente relacionado às melhores condições diagnósticas e ao aumento da sobrevida da população.

Predomina em mulheres jovens, porém pode afetar ambos os sexos e qualquer idade, a depender do subtipo em questão.

Não é uma doença hereditária, porém parece haver relação genética, uma vez que fora demonstrado risco de 4,5% de desenvolvimento da doença em parentes de primeiro grau de pacientes afetados[1].

### FISIOPATOLOGIA

A junção neuromuscular é constituída pelo terminal de um axônio de um motoneurônio, pela fenda sináptica e pela membrana muscular.

A transmissão neuromuscular se dá pela liberação de acetilcolina (Ach), previamente formada e armazenada em vesículas na terminação do axônio, na fenda sináptica.

Na membrana pós sináptica existe uma enzima chamada acetilcolinesterase (AchE), responsável por degradar as moléculas já utilizadas de acetilcolina em ácido acético e colina. Esta é reabsorvida e combinada à acetilcoenzima A para formar novas moléculas de acetilcolina.

Cada vesícula contém aproximadamente 10 mil moléculas de acetilcolina, que representam 1 "*quantum*".

No nervo, há três reservatórios de acetilcolina – uma zona ativa com moléculas de liberação imediata (aproximadamente 1000 *quanta*), uma segunda zona inativa com aproximadamente 10 mil *quanta* e uma terceira zona de depósito com moléculas procedentes da ressíntese de acetilcolina com cerca de 100 mil *quanta*.

Normalmente é liberado na fenda sináptica cerca de 20% da acetilcolina armazenada. Caso persista o estímulo para liberação, há uma redução da quantidade de vesículas liberadas devido ao esgotamento do estoque da primeira zona. Caso o estímulo persista por ainda mais tempo, a segunda zona é recrutada e a liberação do transmissor é estabilizada e, posteriormente, inicia-se a síntese de acetilcolina *de novo* por recaptação.[2]

Na membrana pós-sináptica, duas moléculas de acetilcolina se ligam a receptores colinérgicos (AchR) nicotínicos, que alteram sua conformação e interagem com outras proteínas de membrana culminando na abertura dos canais transmembrana de sódio e potássio que levam ao influxo de sódio e consequente potencial de placa motora.

Os receptores de acetilcolina são compostos por quatro subunidades (α, β, δ, ε). Sua interação com o receptor quinase músculo específico (MuSK), associado à proteína 4 relacionada ao receptor da lipoproteína de baixa densidade (LRP4), após fosforilado pela ligação da agrina (AGRN), leva à mudança conformacional do AchR. Há ainda outras proteínas envolvidas no processo de sinalização para que o processamento e a continuidade do estímulo aconteça.

Caso o limiar para produzir um potencial de ação muscular seja atingido, abrem-se os canais de cálcio voltagem-dependentes do retículo sarcoplasmático que levará ao seu influxo e ativação do processo de contração muscular[3].

Em pacientes com distúrbios da transmissão neuromuscular, estímulos repetidos levam a uma redução da estimulação pós-sináptica devido à deficiência quantitativa ou qualitativa de receptores de acetilcolina (distúrbios pós-sinápticos) ou pela baixa quantidade de acetilcolina liberada das vesículas (distúrbios pré-sinápticos), insuficientes para a geração de um potencial de ação na fibra muscular.

A miastenia *gravis* é uma doença autoimune e os anticorpos envolvidos na patologia são primariamente da classe IgG 1-4, sendo os da classe IgG4 os únicos não ativadores de complemento.

Não se tem uma explicação quanto à origem da autoimunidade, mas anormalidades tímicas e predisposição genética fazem parte dos mecanismos.

Oitenta por cento dos pacientes apresentam anticorpos anti-AchR, outros 10% anticorpos anti-MuSK e dos demais pacientes antigamente denominados “soronegativos”, uma parcela deles vai apresentar anticorpos contra outros componentes da membrana – 15% apresentam anticorpos anti-LRP4 ou anti-agrina e quase 13% para ambos[1].

## QUADRO CLÍNICO

A principal característica dos sintomas da miastenia *gravis* é a fatigabilidade de qualquer músculo esquelético, flutuante no período de horas ou dias, que piora com atividade e melhora com o descanso.

Em mais da metade dos pacientes o sintoma inicial é ocular e até 90% dos pacientes vão apresentar algum sintoma ocular em algum momento, podendo ser ptose (32%), diplopia (14%) ou mesmo turvação visual (3%). Dos pacientes com sintoma inicial ocular, 50 a 80% vão desenvolver manifestações generalizadas.

Outros sintomas comumente reportados são disartria, disfagia, dispneia e fadiga nos músculos da face, pescoço ou membros.

A fraqueza apendicular, em contraste à fraqueza ocular, costuma ser simétrica e com predomínio proximal.

Cerca de 80% dos pacientes vão apresentar

fraqueza dos músculos faciais, da mastigação, da deglutição ou da fala, sendo que em 5 a 10% serão as manifestações iniciais.

Outras características comumente encontradas são o chamado “sorriso canino” – um sorriso “reto” – e a atrofia da língua na forma associada ao anticorpo anti-MuSK.

No geral, é difícil diferenciar os subtipos ocasionados pelos diversos anticorpos baseados apenas na apresentação clínica.

Não é incomum não ser identificado um fator precipitante para os sintomas, porém podem ser desencadeados por infecções, estresse emocional, trauma físico, descompensação de comorbidades (por exemplo, hipo/hipertireoidismo), procedimentos cirúrgicos, gestação ou parto e exposição a determinados medicamentos.

Sendo a miastenia uma doença autoimune, é comum a identificação concomitante de outras doenças autoimunes, que devem ser pesquisadas ativamente caso não haja diagnóstico prévio. As mais comuns são tireoidite de Hashimoto, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide. Há relatos de coexistência com doenças do espectro de neuromielite óptica com a presença do anticorpo anti-aquaporina 4 e esclerose múltipla[1,4].

## CLASSIFICAÇÃO

Pode ser classificada conforme dados clínicos, epidemiológicos, imunológicos e patologia tímica, em ocular pura, generalizada com início precoce (antes dos 45 anos) ou tardio (após os 45 anos) e timomatosa. Ainda, pode ser baseada nos anticorpos detectados – anti receptor de acetilcolina (anti-AchR), anti quinase músculo-específica (anti-MuSK), anti proteína 4 relacionada com o receptor da lipoproteína de baixa densidade (anti-LRP4), entre outros.

### Forma generalizada de início precoce

Tem início antes dos 50 anos de idade, sendo descrita como juvenil naquelas iniciadas antes dos 15 anos, forma que é mais comum no oeste asiático.

Está associada à presença dos HLA DR3, B8 e genes não HLA.

Mais comumente está associada à presença de anticorpos anti receptor de acetilcolina e apresenta uma relação de afecção entre homens e mulheres de 1:3. Não se sabe o porquê de mulheres serem mais afetadas, porém é o padrão de acometimento mais frequentemente visto nas doenças auto-imunes em geral.

Mais de 80% dos casos estão relacionados à hiperplasia tímica, caracterizada pelo achado histopatológico de infiltrado linfocítico e centros germinais similares àqueles dos linfonodos, contendo linfócitos T e B e células plasmocitárias.

Costuma ter boa resposta à timectomia quando realizada nos primeiros dois anos da doença e, também, à terapia imunossupressora[1].

### Forma generalizada de início tardio

Início após os 50 anos de idade. Parece ter uma incidência discretamente maior no sexo masculino. Associada com os genes HLA DR2, B7 e DRB1.

Relacionada a diversos tipos de anticorpos além do anti-AchR, como anti-titina, anti-interleucina 2, anti-receptor da rianodina e anti-interferon gama, que geralmente estão associados a sintomas mais severos.

O timo encontra-se comumente atrofiado ou normal. Apresenta boa resposta à imunoterapia[1].

### Forma associada ao anticorpo anti-MuSK

Corresponde a cerca de 5 a 8% de todos os casos e 40% das miastenias generalizadas negativas para anti-AchR.

A afecção do MuSK, um polipeptídeo transmembrana envolvido na manutenção funcional da integridade da junção neuromuscular, acaba afetando a mudança conformacional necessária do

Nervo terminal
$Ca^{2+}$
$Ca^{2+}$
Membrana pós-sináptica
AChR
MUSK
Rapsina
Acetilcolinesterase
ACh
Canal de $Na^{+}$ controlado por voltagem
Canal de $Ca^{2+}$ controlado por voltagem
LRP4
Receptor da rianodina
Retículo sarcoplasmático
Titina
SARCÔMERO

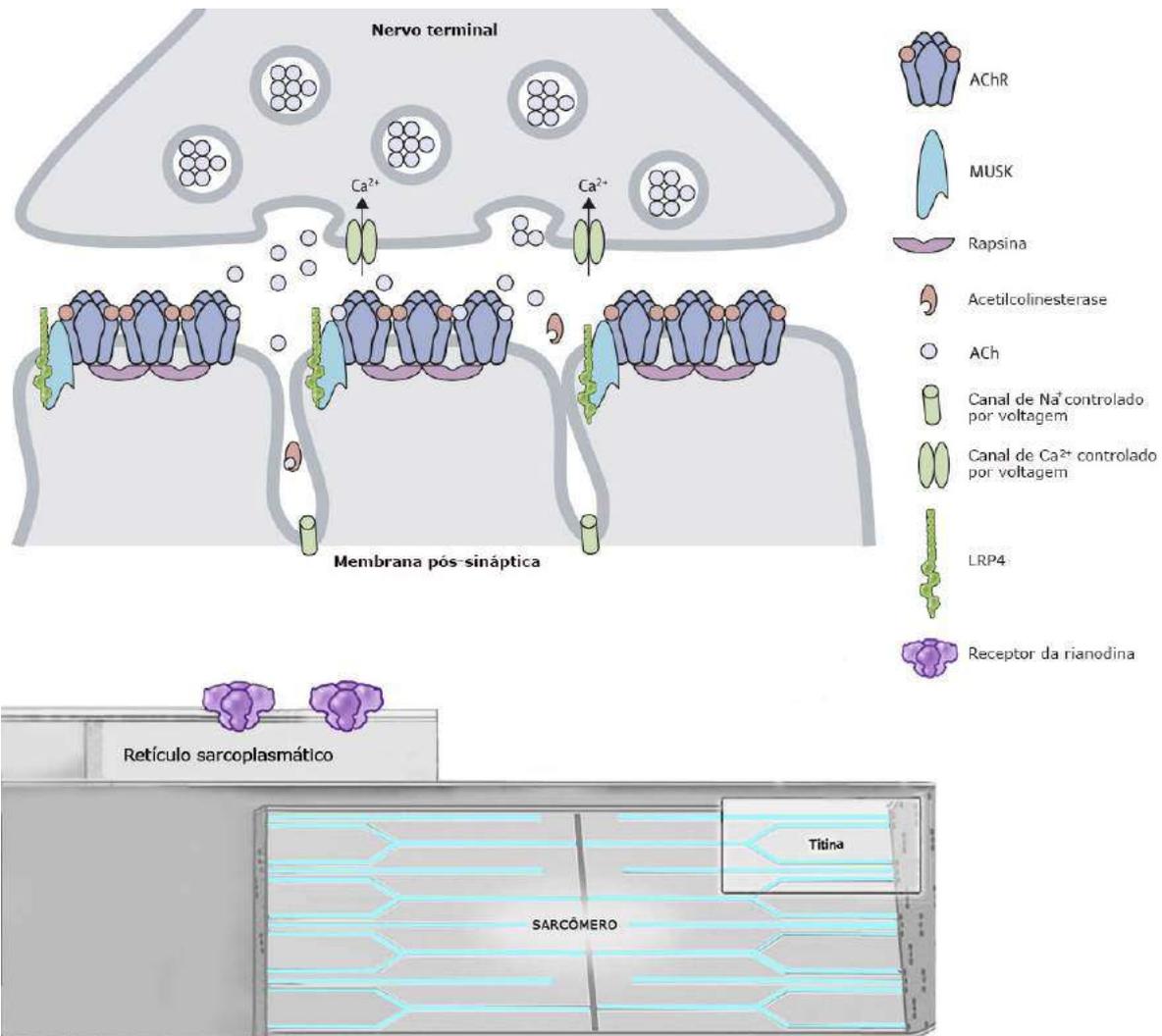



Figura 1: A transmissão neuromuscular envolve a liberação de acetilcolina (Ach) na fenda sináptica, que se liga aos receptores de acetilcolina (AchR) na membrana pós-sináptica. Os receptores interagem com outras proteínas da membrana para permitir a transmissão do sinal e geração do potencial de ação da fibra muscular. A acetilcolinesterase (AchE) na membrana pós-sináptica degrada as moléculas de Ach já utilizada para permitir sua re-síntese.

Fonte: O autor, 2021.

Figura 2: Atrofia e língua em paciente com MuSK-MG.

Fonte: Modificado de Rodolico *et al.*, 2020[6].

AchR para continuidade da transmissão do potencial de ação à fibra muscular.

Pode ter início em qualquer idade, com pico de incidência na 3ª década de vida, com predominância no sexo feminino (mais de 70%).

O anticorpo anti-MuSK, diferentemente dos anticorpos anti-AchR, são da classe IgG4 e por isso não ativam a cascata do complemento.

Fora demonstrada associação com o HLA classes II DR14, DR16 e DQ5.

Tipicamente, apresenta-se de forma aguda, com sintomas oculares e bulbares, com progressão rápida dentro de 2 a 3 semanas para acometimento generalizado e elevado risco de desenvolvimento de crise miastênica.

Uma apresentação diferencial possível é o acometimento simétrico da musculatura ocular, apresentando oftalmoparesia horizontal com rápida melhora da diplopia devido à fraqueza simétrica. A flutuação típica dos sintomas pode não ser evidente.

Um achado clínico característico é a atrofia da língua, porém não está presente na maioria dos pacientes. Pode haver, também, atrofia de outros grupos musculares, principalmente faciais. Aos estudos eletrofisiológicos esses músculos demonstram padrão de acometimento miopático e, as análises por estudos de imagem demonstram lipossubstituição da musculatura[5] .

O timo geralmente não apresenta alterações e, por isso, a timectomia não é considerada abordagem terapêutica eficaz.

A resposta à imunoterapia costuma ser favorável, principalmente com medicamentos que agem no bloqueio da proliferação e maturação de linfócitos B, como o Rituximab[6,7].

## Formas soronegativas (anti-AchR e anti-MuSK negativos)

Uma parcela dos pacientes com ambos os anticorpos negativos apresentam boa resposta aos tratamentos imunossupressores habituais e demonstram redução dos receptores de acetilcolina à biópsia muscular e hiperplasia tímica à histopatologia do orgão.

Estudos recentes demonstraram a presença de anticorpos IgG1 de menor afinidade pelo AchR em pacientes previamente tidos como soronegativos, que se ligam ao receptor já agrupado, porém esses testes não são ainda comercialmente disponíveis[8,9].

## Forma ocular pura

A musculatura ocular apresenta uma maior susceptibilidade à afecção pela doença devido à presença de pregas sinápticas menos proeminentes, menor quantidade de receptores de acetilcolina e menores unidades motoras, atrelado ao fato de serem expostos a uma maior quantidade de estímulos[8].

Apresenta uma frequência de, aproximadamente, 15% e pode acontecer em qualquer idade, com uma incidência discretamente mais próxima entre homens e mulheres (1:2).

É dita "ocular pura" após uma média de 2 a 3 anos em que a doença manteve sintomas restritos à musculatura ocular, quando passa a haver uma chance acima de 90% de não mais generalizar[10].

Está comumente relacionada à presença do anticorpo anti-AchR, presente em até 50% dos pacientes. Também podem ser encontrados anticorpos anti-LRP4. A presença de anticorpos detectáveis é um dos principais fatores preditivos de generalização da doença segundo alguns relatos[11].

O timo geralmente é normal, não havendo informações suficientes para indicação de timectomia nesses pacientes.

Costuma apresentar boa resposta à imunoterapia, exceto na população africana que por vezes apresenta sintomas refratários[1].

## Forma associada ao anticorpo anti-LRP4 e anti-agrina

Representa cerca de 15% das miastenias soronegativas para anti-AchR e anti-MuSK e 1 a 3%

de todos os pacientes. É comum haver positividade para ambos os anticorpos.

Acomete mais indivíduos do sexo feminino e a idade de apresentação inicial é por volta dos 44 anos.

A maioria dos pacientes apresenta quadro clínico mais grave na apresentação e no decorrer da doença, com sintomas generalizados severos e maior predisposição a sintomas respiratórios graves. Contudo, a resposta aos tratamentos imunossupressores e imunomoduladores habituais costuma ser boa[12].

### Forma timomatosa

Cerca de 10% dos pacientes com MG apresentam tumor tímico epitelial (timoma) e sua prevalência aumenta com a idade.

Está comumente associada à presença de anticorpos anti-AchR. Porém, outros anticorpos estão fortemente relacionados à presença de timoma, como os anticorpos anti-titina e anti-receptor de rianodina. Podem haver ainda outros anticorpos paraneoplásicos, e suas respectivas síndromes, associados (por exemplo, anti-VGKC, anti-Hu, anti-GAD, etc).

Não parece haver predominância entre os sexos.

É apenas parcialmente responsiva à terapia medicamentosa de forma isolada, sendo a timectomia parte crucial do tratamento[1].

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é baseado primariamente na suspeição clínica, conforme sinais e sintomas apresentados. Associam-se ainda os achados dos exames complementares – neurofisiológicos (teste de estimulação repetitiva e/ou eletromiografia de fibra única) e/ou detecção de anticorpos séricos.

A combinação da história clínica com avaliação à beira do leito e alterações compatíveis nos testes eletrofisiológicos tem uma boa acurácia diagnóstica, porém a sensibilidade destes métodos não é muito elevada em alguns contextos e, assim, os testes imunológicos (anticorpos) podem acrescentar informações complementares importantes.

### Avaliação a beira do leito

#### Teste do gelo

Utilizado para pacientes que apresentam ptose palpebral como parte das manifestações.

Coloca-se gelo sobre a pálpebra caída por 2 a 5 min e deve ser observado se há melhora na ptose.

Estudos sugerem alta sensibilidade e especificidade do método (89 e 100%, respectivamente)[13,14].

#### Anticolinesterásicos

Demonstram melhora objetiva da força por inibirem a acetilcolinesterase da membrana pós-sináptica, permitindo uma ação prolongada da acetilcolina nos receptores.

#### Cloreto de edrofônio (Tensilon®)

Descrito pela primeira vez em 1952 como teste diagnóstico para miastenia *gravis*, atualmente é pouco empregado devido à dificuldade de acesso ao medicamento.

Apresenta ação rápida e curta (30 s, e 5 a 10 min, respectivamente). Injetado de forma endovenosa na dose de 2 mg, com doses subsequentes de 3 a 8 mg a cada 60 s conforme necessidade até um máximo de 10 mg, observando-se se ocorre melhora da força.

A positividade do teste ocorre por melhora inequívoca da força após sua administração, preferindo-se a análise da musculatura palpebral como critério por ser esta menos sujeita à influência voluntária do paciente.

Dentre os efeitos colaterais possíveis estão

sialorreia, sudorese, náusea, cólicas abdominais e fasciculações. Ainda, deve-se atentar para a possibilidade, apesar de infrequente, de hipotensão e bradicardia e, por esse motivo, recomenda-se fazer o teste em ambiente hospitalar controlado, sob monitorização contínua e com disponibilidade de atropina.

A sensibilidade do teste é relatada entre 60 e 95% para formas oculares e 71 e 95% para formas generalizadas e especificidade de 97% para ambas as formas[14,15].

## Neostigmina metilsulfato (Prostigmina®)

Ação similar ao edrofônio, porém com início pouco mais lento (1 a 2 min endovenoso ou 5 a 10 min intramuscular) e ação mais longa. Mais facilmente disponível[14].

## Piridostigmina (Mestinon®)

Uma dose pode não ser suficiente para evocar melhora evidente. Opção nesses casos seria a realização de teste terapêutico, porém depende da avaliação do próprio paciente, que está sujeita a análise subjetiva[14].

## Estudos eletrofisiológicos

Auxiliam a confirmar o diagnóstico e excluir alguns diagnósticos diferenciais.

Para sua realização deve-se suspender o uso de qualquer anticolinesterásico pelo menos 12 horas antes do exame.

## Teste de estimulação repetitiva (TER)

Caracteristicamente, a neurocondução na MG é normal, exceto em situações nas quais há músculos gravemente enfraquecidos, e a amplitude dos potenciais de ação motores (CMAPs) pode estar reduzida.

A estimulação repetitiva de baixa frequência (2 a 5 Hz) depleta os estoques de liberação imediata de acetilcolina do terminal nervoso, levando à falha na transmissão do potencial por volta do 4º ou 5º estímulo, quando se recrutam vesículas das zonas subsequentes de armazenamento do neurotransmissor e a transmissão se estabiliza.

É tida como alterada quando a redução na amplitude dos CMAPs é maior do que 10% entre o 1º e o 4º ao 5º estímulos, preferencialmente em dois ou mais nervos, sem que haja a suspeita de outra doença como miopatia, neuropatia ou doença do neurônio motor.

Apresenta uma sensibilidade de cerca de 75% nos pacientes com doença generalizada e <50% nas formas oculares, com resultados otimizados quando da testagem sobre músculos sintomáticos faciais e proximais e após ativação muscular (esforço isométrico máximo ou estimulação de alta frequência [10 Hz]). A especificidade é >90%[14].

Alguns autores sugerem a redução do valor de corte de 10 para 7% de decremento na amplitude ou área do potencial como anormal para o diagnóstico, medida essa que aumentaria a sensibilidade do teste com apenas pequeno comprometimento da sua especificidade. Ainda, a redução de <5% da amplitude do potencial após a estimulação repetitiva tem um elevado valor preditivo negativo e permitiria excluir o diagnóstico quando a suspeita clínica não é elevada[16].

## Eletromiografia de fibra única (EMG-FU)

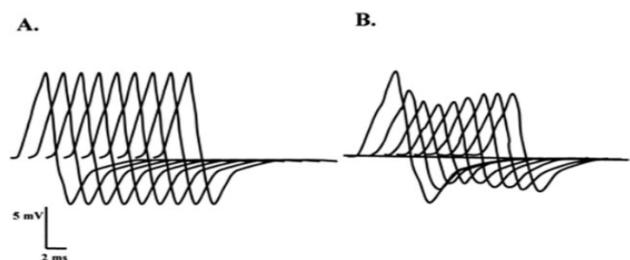



Figura 3: **A**. TER 3 Hz normal. **B**. Resposta decremental em paciente com MG com o decremento máximo (30%) no 4º estímulo, produzindo um padrão clássico "em U".

Fonte: Adaptado de Meriggioli & Sanders, 2005[14].

Mensura o tempo comparativo para a ativação de duas fibras musculares inervadas pela mesma unidade motora (*jitter*).

É considerado positivo (alterado) quando pelo menos 15 pares de registros apresentam diferença maior do que dois desvios padrão ou 10% acima da normalidade. Os valores de referência variam de acordo com a idade e o músculo em questão.

É um exame operador dependente e pode variar conforme o músculo e a quantidade de músculos analisados e, por isso, apresenta sensibilidade variável, estimada entre 80 a 99%, sendo considerado o teste mais sensível[14,15].

Para o diagnóstico de formas oculares, o músculo de maior sensibilidade diagnóstica é o *orbicularis oculi,* com sensibilidade média de 80%, especificidade de 80%, valor preditivo positivo de 90% e valor preditivo negativo de 61%. Assim, um teste positivo em paciente com suspeita de miastenia ocular suporta o diagnóstico, porém um resultado negativo não exclui em até 40% dos casos. Em pacientes com ptose palpebral a sensibilidade chega a 99% e pode ser tão baixa quanto 32% naqueles com diplopia pura.

O achado de um *jitter* normal em um músculo clinicamente fraco descarta a presença de defeito na transmissão neuromuscular, porém a presença de alteração não é específica para doenças da junção neuromuscular.

Resultados falso-positivos são vistos em pacientes com oftamoplegia externa crônica e algumas neuropatias. Falso-negativos geralmente estão associados à sintomatologia branda e/ou diplopia isolada[17].

### Testes imunológicos

Em 80 a 90% dos pacientes com miastenia *gravis* os anticorpos anti-AchR serão identificados. Aqueles negativos para esses anticorpos, com doença generalizada, mais comumente serão positivos para o anticorpo anti-MuSK.

Outros anticorpos contra componentes intra ou extracelulares da junção neuromuscular já foram descritos, incluindo a titina, o receptor de rianodina, a agrina, o colágeno Q, os canais de potássio Kv1.4, a proteína 4 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP4) e a cortactina, porém suas utilidades clínicas ainda estão em análise.[18]

Até 10 a 15% dos pacientes serão soronegativos após uma primeira testagem. Nesses pacientes, a análise deve ser repetida em 6 a 12 meses. Acredita-se que a prevalência real da doença soronegativa é ainda mais baixa. Ensaios baseados em células são mais sensíveis para detecção e estão disponíveis para a testagem dos anticorpos anti-AchR, anti-MuSK e anti-LRP4, porém não comercialmente. Até um terço dos pacientes soronegativos nos testes habituais são soropositivos nos testes baseados em células[1,9].

Idealmente a testagem imunológica deve ser feita sem o uso de imunossupressores por preferencialmente 6 meses.

## Anticorpo anti-AchR

### Ligante

Forma mais comumente disponível do teste, apresenta a maior sensibilidade dos testes, estando entre 70 e 95% em formas generalizadas e 50 e 75% na forma ocular. Considerado positivo para valores >0,08nmol/L. Sua concentração não prediz a gravidade da doença e uma dosagem negativa não exclui o diagnóstico. Sua especificidade gira em torno de 90%.

Resultados falso-positivos são raros, porém podem ocasionalmente acontecer em hepatites autoimunes, lúpus, artrite reumatoide, timoma sem miastenia.

Valores maiores são mais positivamente correlacionados com verdadeiros positivos, porém não predizem a severidade da doença[8,14,18].

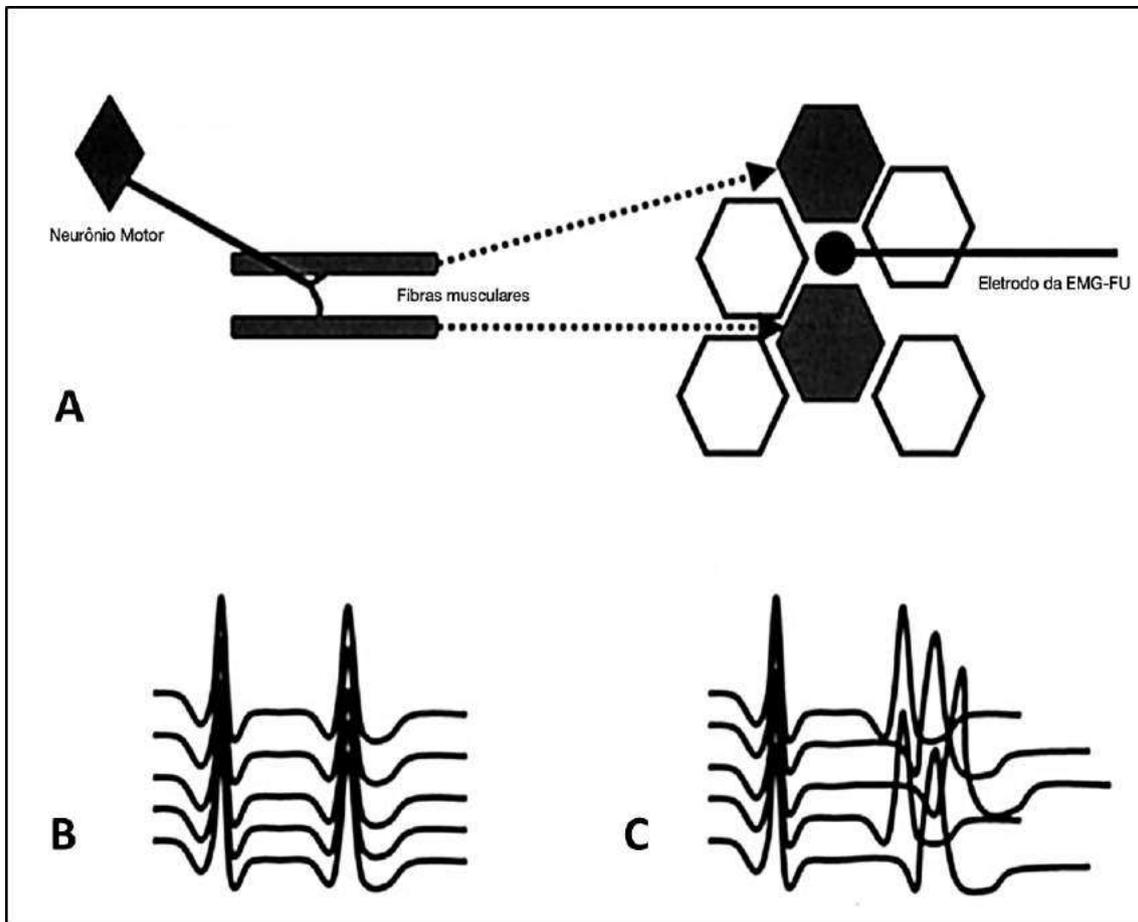



Figura 4: Registro de *jitter* durante ativação voluntária. **A**. eletrodo de FU inserido para registrar potenciais de duas ou mais fibras pertencentes à mesma unidade motora. Um dos potenciais de ação serve de referência e o intervalo entre os potenciais é medido em descargas consecutivas. **B**. músculo normal: há variação mínima no intervalo entre os dois potenciais em descargas repetitivas (*jitter* normal). C. doença da JNM: marcada variabilidade no intervalo entre os potenciais (*jitter* anormal).

Fonte: Adaptado de Meriggioli & Sanders, 2005[14].

## Modulador

Mede a taxa de degradação do receptor de acetilcolina. É considerado positivo em valores ≥20%. Tem utilidade clínica naqueles em que o ligante é negativo, uma vez que ocorre em 3 a 4% desses pacientes. Porém, sua dosagem concomitante naqueles pacientes positivos para a detecção dos anticorpos ligantes aumenta a acurácia e especificidade diagnóstica para até 95%, visto ser o anticorpo mais específico, sem comprometer a sensibilidade pela análise combinada.

Pode haver falso-positivo nos contextos de hemólise, contaminação bacteriana e exposição do soro ao calor ambiente.

A presença de falso-positivos para ambos os anticorpos ainda é possível, apesar de rara, e os casos descritos estavam relacionados a presença de outras doenças autoimunes

Assim como com o ligante, o anticorpo modulador também apresenta maior valor preditivo positivo quanto maior seu resultado[14,18].

## Bloqueador

Direcionado ao site de ligação da acetilcolina na subunidade alfa do receptor de Ach.

Menos de 1% dos pacientes têm unicamente o anticorpo bloqueador e geralmente apresentam concomitantemente ao ligante[14].

## Tomografia de tórax

Recomendada a realização em todos os pacientes com diagnóstico confirmado, em busca de alterações tímicas, em especial o timoma.

Deve-se atentar para o risco em potencial de exacerbação dos sintomas com o uso de contraste iodado.

## Estratégia diagnóstica sugerida

Varia conforme a forma de apresentação, a sensibilidade e especificidade dos testes disponíveis e a experiência dos profissionais envolvidos nas testagens.

Os testes à beira do leito podem ser realizados naqueles pacientes que apresentam ptose palpebral.

A eletroneuromiografia é um teste amplamente disponível e de relativa simplicidade quanto à realização, contudo não é incomum apresentar um resultado normal.

A eletromiografia de fibra única é um teste menos disponível e que requer equipamento específico e prática por parte do operador. Ainda, não é um teste específico e por isso outras doenças neuromusculares devem ter sido apropriadamente excluídas.

Testes imunológicos têm uma relativa maior especificidade e auxiliam na melhora da acurácia diagnóstica.

Recomenda-se iniciar com a testagem do anticorpo ligante do AchR. Caso negativo, complementar com os anticorpos modulador e bloqueador do AchR e, caso negativos, no caso de doença generalizada, realizar testagem do anticorpo anti-MuSK.

Em paralelo à testagem imunológica, geralmente fazem-se exames eletrofisiológicos – inicialmente TER e, caso negativo, EMG-FU.

Caso todos resultem em análise negativa, deve-se considerar diagnósticos alternativos (Tabela 2).

Uma vez confirmado o diagnóstico, realizar ainda investigação torácica com imagem (tomografia ou ressonância)[8,14].

| **Testes à beira do leito** | |
|---|---|
| **Anticolinesterásicos**<br><br>**Teste do gelo** | Úteis para pacientes com ptose/fraqueza da MOE<br><br>Apenas em pacientes com ptose palpebral – sensibilidade 89% |
| **Eletrofisiológico** | |
| **TER**<br><br>**EMG-FU** | 75% MG generalizada, <50% MG ocular<br><br>Alta sensibilidade (até 99%), baixa especificidade |
| **Autoanticorpos** | |
| Anti-AchR<br>Anti-MuSK<br>Anti-AchR de baixa afinidade<br><br>**Anti-Titina**<br><br>**Anti-receptor de rianodina** | 85% MG generalizada, 50% MG ocular<br>40% MG generalizada negativa para anti-AchR<br>66% MG generalizada negativa para anti-AchR e anti-MuSK<br>95% MG timomatosa; 50% MG não timomatosa de início tardio<br>70% MG timomatosa |

Tabela 1: Testes à beira do leito eletrofisiológicos e de auto-anticorpos.

Fonte: Adaptado de Meriggioli & Sanders, 2009[8].

| | |
|---|---|
| **Síndrome miastênica de Eaton-Lambert** | Poupa musculatura ocular; hiporreflexia, sintomas autonômicos |
| **Síndromes miastênicas congênitas** | Soronegativas; início na infância; sem resposta à terapia imunomodulatória |
| **Botulismo** | Progressão rápida descendente; há envolvimento pupilar e autonômico |
| **Doenças mitocondriais** | Início mais gradual, sem flutuações; fraqueza simétrica; frequentemente não há queixa de diplopia apesar de oftalmoplegia severa |
| **Oftalmopatia tireoidiana (de Graves)** | Proptose |
| **Doença do neurônio motor** | Cãimbras/fasciculações/atrofia e/ou sinais de acometimento de neurônio motor superior |
| **Variantes da síndrome de Guillain Barré** | Fraqueza sem flutuação; arreflexia; início agudo |
| **Disfunção de SNC ocasionando disfunção de nervos cranianos** | Início pode ser súbito; afecção da consciência, coordenação e sensibilidade; fraqueza ocular na distribuição de nervos individuais |

Tabela 2: Diagnósticos diferenciais.

Fonte: Adaptado de Meriggioli & Sanders, 2009[8].

## TRATAMENTO

Remissão espontânea completa é rara, mas já foi reportada em até 10 a 20% dos pacientes e três quartos dos pacientes têm boa resposta aos tratamentos convencionais.

Dentre as modalidades de tratamento medicamentoso podem-se dividir em duas categorias: sintomáticos e imunossupressores. Há ainda pacientes que se beneficiam da timectomia.

A escolha do regime terapêutico deve ser individualizada e não existe consenso sobre um único melhor tratamento.

O objetivo deve ser sempre a manutenção do estado de manifestação mínima, caracterizada por ausência de sintomas ou de limitações funcionais, ainda que haja alguma fraqueza evidente ao exame físico, na ausência de efeitos adversos severos.

### Inibidores da acetilcolinesterase

São medicamentos sintomáticos com boa resposta por todos os subtipos da doença, apesar de as formas anti-MuSK poderem apresentar uma resposta pouco menos favorável em comparação com as demais.

A piridostigmina representa o medicamento preferencial para início do tratamento em todas as formas. A dose é baseada na resposta sintomática e tolerância ao medicamento e costuma variar de 60 a 600 mg/dia. A maioria dos pacientes acaba conseguindo ajustar sua própria dose, com possibilidades de variação entre os dias, conforme sintomatologia e possíveis fatores precipitadores de piora como, por exemplo, o calor.

Pacientes com sintomas leves e boa resposta aos sintomáticos não necessitam de outra terapia adjuvante.

Os efeitos colaterais mais comuns são diarreia, cólicas abdominais, flatulência, náusea, sialorreia e sudorese[1].

### Terapia imunossupressora

Usadas em pacientes que não têm melhora satisfatória com inibidores da acetilcolinesterase isoladamente.

A primeira linha de tratamento são os corticosteroides (prednisona ou prednisolona) em combinação ou não com a azatioprina.

### Corticosteroides

Prednisona e prednisolona são igualmente eficazes e a dose alvo dependerá do quadro clínico do paciente, chegando geralmente até 1 a 1,5mg/kg, a um máximo de 60 a 100 mg/dia.

Recomenda-se o aumento gradual da dose, pois até 50% dos pacientes podem apresentar uma piora inicial nas duas primeiras semanas de tratamento, caso doses mais altas sejam prontamente iniciadas. Após atingida melhora, a dose deve ser reduzida até a menor dose eficaz, podendo ter sido acrescentada outra terapia imunossupressora poupadora de corticoide para possibilitar essa redução de dose ou não[8].

Nas formas oculares puras, que não obtiverem melhora satisfatória apenas com medicamentos sintomáticos após 4 a 6 semanas, uma dose menor de corticoide geralmente é suficiente (10 a 15mg/dia), podendo-se iniciar com doses pouco mais elevadas (geralmente não superiores a 25mg/dia) e reduzidas após melhora clínica até a menor dose eficaz[19].

A maioria dos pacientes apresenta melhora clínica em uma média de 2 a 3 semanas, podendo, no entanto, levar até 2 a 3 meses ou mais. A resolução da oftalmoparesia persistente pode levar tempo mais longo, em média de sete meses, podendo se estender para >1 ano[20].

Não há evidência clara de que o uso de corticosteroides em formas oculares previna a progressão para formas generalizadas. Assim, seu uso com o intuito somente profilático, frente aos potenciais efeitos adversos, não é recomendado[8,19,20].

Os principais efeitos colaterais são relacionados ao uso crônico dos corticoides. São eles: distúrbios hidroeletrolíticos como hipocalemia e retenção líquida com aumentos pressóricos, intolerância à glicose e diabetes, osteoporose, ansiedade e psicose, glaucoma e catarata, miopatia induzida por esteroides, supressão do crescimento (em crianças) e úlcera péptica. Os efeitos colaterais devem ser manejados com o ajuste da dose do corticoide, mantendo-se a menor dose necessária eficaz possível, e controle sintomático específico. Deve-se realizar acompanhamento de rotina mensal dos níveis pressóricos e glicêmicos, bem como oftalmológico e de densitometria óssea pelo menos anualmente. Orienta-se manter atividade física regular e evitar alimentos ricos em sal para evitar a retenção líquida excessiva[8].

## Imunossupressores orais não esteroidais

Geralmente, quando indicados, são iniciados em conjunto com o corticosteroide devido ao longo tempo para início das suas ações, exceto naqueles pacientes com contraindicação para o uso deste.

Dentre as indicações estão a presença de efeitos colaterais limitantes aos corticoides, a necessidade de altas doses ou a refratariedade.

O seu uso, uma vez instituído, deve ser mantido por pelo menos 6 meses a 2 anos, uma vez atingida a meta terapêutica de controle sintomático e, então, gradualmente reduzido, se possível, até a menor dose eficaz. O acompanhamento e os ajustes de dose devem ser feitos a cada três a seis meses caso haja necessidade, conforme sintomatologia.

A droga mais utilizada e considerada primeira linha de tratamento é a azatioprina.

Não há evidência científica significativa que suporte o uso do micofenolato de mofetila e do tacrolimus, porém ambos são amplamente utilizados com alguma resposta e recomendados em muitos *guidelines* em diversos países.

Outras drogas sugeridas são a ciclosporina, com perfil de efeitos adversos mais significativo, e o metotrexate.

Atualmente vem-se observando um crescimento no desenvolvimento de drogas alvo-específicas para o tratamento da miastenia *gravis*, com algumas já aprovadas para uso em alguns países, como o eculizumab, e outras em estágio avançado de estudo.

Ainda, para resgate em caso de piora clínica ou quadros refratários, há terapias imunomoduladoras como a imunoglobulina humana e a plasmaférese, a ciclofosfamida e o Rituximab[21].

## Azatioprina

É um antagonista do metabolismo das purinas que inibe a síntese de DNA, depletando células B e T.

Apresenta uma efetividade de 70 a 90% para miastenia *gravis*.

O início da sua ação tende a demorar de 4 a 6 meses, podendo levar até 12 meses.

Inicia-se numa dose de 50mg/dia por via oral e aumenta-se 50mg por semana até atingir uma dose de 2 a 3mg/kg/dia.

Quinze a vinte por cento dos pacientes podem apresentar uma reação idiossincrática inicial, nas primeiras duas semanas do tratamento, com sintomas gripais, que requer a suspensão da droga. Deve-se atentar para o risco de hepatotoxicidade e leucopenia severa, cujo risco é maior naqueles pacientes com deficiência da enzima tiopurina metiltransferase. Monitorizam-se exames de hemograma e função hepática a cada aumento de dose e, após estabilização, semestralmente. Caso seja identificada alteração importante (leucócitos <3000, neutrófilos <1000), suspende-se.

Representa imunossupressão adequada uma queda de leucócitos para entre 3000 a 4000 ou linfócitos <1000[8].

## Micofenolato de mofetila

Inibidor da síntese de purinas. Sua eficácia

parece ser menor que as demais terapias disponíveis.

A dose habitualmente utilizada para MG é a de 1 g de 12/12h, porém doses de até 3 g/dia podem ser admistradas.

Sua ação tem início após seis semanas, podendo levar até seis meses.

Geralmente utilizado em quadros leves à moderados, refratários à terapia com corticoide e azatioprina.

Deve-se monitorizar hemograma completo, mensalmente[8,21].

## Ciclosporina

Inibe a proliferaração linfocitária por meio do bloqueio da calcinerina e consequentemente da síntese de interleucina 2 e outras proteínas.

Recomendada naqueles pacientes que não responderam ou não toleraram a azatioprina.

A dose inicial diária é de 4 a 6mg/kg dividida em duas tomadas, mantendo após obtida melhora clínica em 3 a 4mg/kg/dia ou menos.

Os principais efeitos colaterais associados são hirsutismo, tremor, hiperplasia gengival e anemia. Deve-se monitorizar a pressão arterial e função renal. Havendo alteração desta, a dose deve ser ajustada[8].

## Ciclofosfamida

Age suprimindo a proliferação de linfócitos B e T.

Benefícios foram descritos do uso da ciclofosfamida administrada em pulsos intravenosos de 1 a 5mg/kg a cada quatro semanas ou infusão única com alta dose (50mg/kg) administrados em quatro dias consecutivos, seguido de dose de resgate se necessário.

Contudo os efeitos colaterais graves do medicamento são relativamente comuns e limitam seu uso por tempo prolongado. Dentre eles destacam-se a mielossupressão, cistite hemorrágica e risco aumentado de infecções e neoplasias[8,1].

## Rituximab

Anticorpo monoclonal anti-CD20, inibe a proliferação e diferenciação de linfócitos B.

Administrado semanalmente na dose de 375mg/m2 por semana por 4 semanas e, então mensalmente por 2 meses, podendo repetir como forma de resgate se necessário. O tempo para o pico de sua ação após um ciclo único é de aproximadamente 4,5 meses.

Indicada para pacientes com miastenia generalizada anti-MuSK refratários às terapias imunossupressoras convencionais. A eficácia do medicamento nas formas associadas ao anticorpo anti-AchR é incerta, porém pode ser considerada naqueles que não responderam ou não toleraram outros tratamentos[22].

## Metotrexate

Os dados disponíveis até o momento são insuficientes para demonstrar real eficácia, porém tem sido utilizado naqueles pacientes com doença generalizada que não responderam ou não toleraram outras terapias[22].

## Eculizumab

Anticorpo humano monoclonal contra a proteína C5 do complemento, previne a formação do complexo de ataque à membrana e reduz o dano causado pela ativação da cascata de complemento desencadeada pela ligação dos anticorpos anti-AchR.

Aprovada nos Estados Unidos e Europa para uso nas formas generalizadas com a presença de anticorpo anti-AchR refratárias às terapias imunossupressoras usuais. No Brasil ainda não foi aprovada para essa indicação.

Administrada por via endovenosa na dose de 900mg por semana, nas primeiras quatro semanas, seguida de 1200 mg na 5ª semana e, então, 1200 mg a cada 2 semanas.

Deve ser administrada vacina contra meningococo sorotipos A, C, Y, W135 e B pelo menos 2 semanas antes de iniciar o tratamento ou, caso o eculizumab tenha sido iniciado antes do período recomendado após a vacinação, deve-se manter cobertura antibiótica idealmente com fenoximetilpenicilina oral 250 a 500 mg (400.000 a 800.000 Ui) de 12 em 12h, por pelo menos quatro semanas após a vacina. Em pacientes alérgicos à penicilina pode-se utilizar azitromicina 500 mg ao dia, ciprofloxacino 500 mg ao dia ou eritromicina 500 mg duas vezes ao dia, porém quinolonas e macrolídeos podem precipitar piora do quadro miastênico, o que torna a profilaxia nesses pacientes difícil e reforça a necessidade de vacinação prévia, dentro do prazo estipulado.

Os principais efeitos colaterais descritos são cefaleia e faringite[23].

## Imunoglobulina e plasmaférese

São utilizados geralmente como tratamento de resgate naqueles casos de exacerbação severa da sintomatologia. Ainda, podem ser realizados na preparação cirúrgica de pacientes com sintomas bulbares proeminentes. Ou então se tornam opção de tratamento crônico de manutenção naqueles em que haja refratariedade aos demais imunossupressores ou contraindicação ao seu uso.

Com exceção da miastenia associada ao anticorpo anti-MuSK, quando a plasmaférese parece trazer mais benefícios que a imunoglobulina, ambos parecem ter eficácia semelhante entre si, sendo a escolha baseada nas características individuais de cada pacientes e disponibilidade em cada serviço. Alguns advogam que a resposta à plasmaférese tende a ser melhor e mais rápida, porém os dados são controversos, podendo haver contudo respostas diferentes de cada paciente a cada terapia[1,21].

## Timectomia

Deve ser realizada na vigência de estabilidade clínica, de forma eletiva.

Seu efeito benéfico surge no longo prazo, estimado em até três anos, e visa a possibilidade de redução da menor dose eficaz de imunossupressor.

Indicada para pacientes com timoma, doença generalizada não-timomatosa anti-AchR positivo entre 18 e 50 anos em estágio precoce e doença generalizada anti-AchR negativo refratária ao tratamento imunossupressor. Pode ser realizada em pacientes com miastenia ocular com anticorpo anti-AchR detectável e resposta insatisfatória aos anticolinesterásicos que não possam fazer uso de imunossupressores ou que sejam refratários a eles.

Não há dados que suportem a indicação de timectomia em pacientes com miastenia relacionada aos anticorpos anti-MuSK, anti-LRP4 ou anti-Agrina.

Não há diferença entre os métodos cirúrgicos (aberto ou por vídeo), devendo-se preferir aquele de maior experiência pelo cirurgião e que garanta a remoção completa do tecido tímico[21,22].

## Miastenia refratária

Caracterizada quando há ausência de resposta ou piora após uso de corticosteroides e pelo menos duas outras drogas imunossupressoras em doses adequadas e por tempo mínimo adequado ou presença de efeitos colaterais que limitem seu uso[21].

## Orientações gerais

Atividade física de intensidade leve à moderada deve ser encorajada.

Medidas para perda ponderal, evitando-se o sobrepeso, devem ser tomadas.

Há uma série de medicamentos que devem ser evitados ou, se necessários, utilizados com cautela (Tabela 3).

Sempre que um novo medicamento for iniciado deve-se monitorizar a presença de novos sintomas sugestivos de descompensação.

Comorbidades devem ser adequadamente tratadas e controladas[1].

| | |
|---|---|
| **Aminoglicosídeos** | Usar com cautela se não houver outra opção de tratamento |
| **Fluorquinolonas** | Usar com cautela se necessário. Evitar |
| **Macrolídeos** | Usar com cautela se necessário. Evitar |
| **Telitromicina** | Contraindicado |
| **Beta-bloqueadores** | Usar com cautela |
| **Procainamida** | Usar com cautela |
| **Quinina** | Contraindicado, exceto se para malária |
| **Cloroquina e hidroxicloroquina** | Usar com cautela se necessário. Pode causar MG |
| **Desferoxamina** | Pode piorar a MG |
| **D-Penicilamina** | Pode ser causadora de MG. Evitar. |
| **Inibidores de *checkpoint*** | Usar com cautela com recomendação do oncologista. Evitar terapias combinadas. Pode não ter a eficácia esperada, devido a uso de imunossupressores. Pode causar MG |
| **Magnésio** | Risco associado a administração endovenosa. Uso apenas se estritamente necessário |
| **Estatinas** | Raramente pode piorar a MG. Não há contraindicação. Observar |
| **Corticoides** | Pode causar piora transitória nas primeiras 2 semanas. Observar |
| **Toxina botulínica** | Evitar |
| **Contrastes iodados** | Aparentemente seguros. Observar |
| **Vacinas de microorganismos vivos atenuados (sarampo, caxumba, rubéola, varicela, pólio oral, adenovírus, herpes zóster, rotavirus e febre amarela)** | Contraindicadas naqueles recebendo terapia imunossupressor devido ao risco de desenvolvimento da doença |

Tabela 3: Medicamentos a se evitar ou utilizar com cautela em MG.

Fonte: Adaptado de Sanders *et al.*, 2016[21] e Narayanaswami *et al.*, 2021[22].

## Crise miastênica

Caracteriza-se pela deterioração clinica com insuficiência respiratória requerendo intubação orotraqueal ou ventilação mecânica não invasiva.

Crise miastênica iminente é caracterizada por uma rápida deterioração clínica que pode levar à crise miastênica em curto prazo caso não seja adequadamente tratada.

Ambas devem ser tratadas com terapias de resgate de rápida ação, como imunoglobulina ou plasmaférese, em ambiente de terapia intensiva, com monitorização cardiorrespiratória[1,21].

Caso haja refratariedade à terapia imunomoduladora inicial de resgate, pode-se tentar o uso do rituximab.

Em estudo americano com três pacientes, sob ventilação mecânica invasiva refratários a todos os tratamentos anteriores (com ciclos de imunoglobulina, plasmaférese, rituximab e corticoterapia em combinações diversas, porém tendo todos recebido pelo menos três tratamentos distintos), receberam eculizumab. Desses, dois pacientes atingiram o *status* de manifestação mínima em 4 e 6 semanas respectivamente e o terceiro teve melhora significativa mais tardia da força, porém ainda necessitando de suporte ventilatório não invasivo. A indicação do eculizumab nos casos de exacerbação aguda ainda é *off label* e requer mais estudos[24].

Deve-se sempre aventar e excluir a suspeita de crise colinérgica no contexto de piora clínica em

paciente em uso de anticolinesterásico, apesar de sua ocorrência ser rara. Após a intubação, recomenda-se suspender o uso dos anticolinesterásicos, pois eles podem atrapalhar o manejo das secreções de vias aéreas[21].

## Miastenia e gestação

Recomenda-se que a programação da gestação se dê uma vez que a doença encontre-se com bom controle clínico.

A maioria das pacientes permanece estável durante a gestação e, caso ocorra descompensação, essa é mais comum no primeiro trimestre e até três meses após o parto.

Em caso de haver piora clínica durante a gestação, tratamentos com imunoglobulina e plasmaférese são seguros.

A primeira linha de tratamento durante a gravidez é a piridostigmina e, caso haja necessidade de imunossupressão, corticosteroides. A azatioprina e a ciclosporina parecem ser opções seguras caso haja impossibilidade do uso do corticoide. O micofenolato e o metotrexate têm riscos elevados de teratogenicidade e são portanto contraindicados. É recomendado aguardar pelo menos 1 ano para engravidar após o término do tratamento com rituximab.

Caso o diagnóstico seja em vigência de gestação, a realização da tomografia de tórax e a timectomia, caso haja indicação, devem ser adiadas para após o parto.

Recomenda-se não fazer uso de sulfato de magnésio no manejo da eclâmpsia devido aos efeitos de bloqueio à junção neuromuscular. Barbitúricos ou fenitoína apresentam efeito terapêutico adequado e maior segurança.

A via de parto é de indicação obstétrica, não havendo contraindicação a nenhum meio, podendo ser necessário uso de fórceps no parto normal a fim de evitar esforço excessivo.

Todos os recém-nascidos de mães miastênicas devem ser monitorizados para a possibilidade de quadro miastênico transitório devido à passagem transplacentária de anticorpos, que acontece em cerca de 20% dos bebês e não tem relação com a severidade da doença materna ou sua titulação de anticorpos. Geralmente o quadro tem início nas primeiras horas, é autolimitado em até poucos meses e requer apenas tratamento suportivo. Sinais sugestivos do acometimento são choro fraco, hipotonia e dificuldade de sucção. Raramente pode manifestar-se já intra-útero e levar à artrogripose múltipla.

Durante o aleitamento o corticoide deve ser mantido na menor dose possível e atentar para sinais de crise colinérgica no recém-nascido devido ao uso da piridostigmina. Naquelas pacientes em tratamento com imunossupressores não esteroidais a amamentação deve ser contraindicada.

Vacinas de vírus vivos não devem ser administradas à criança nos primeiros meses de vida devido ao risco de imunossupressão pela passagem transplacentária dos medicamentos[21].

## REFERÊNCIAS


1. Gilhus NE. Myasthenia *Gravis*. N Engl J Med. 2016;375(26):2570-2581.

2. Preston DC, Shapiro BC. Electromyography and neuromuscular disorders: clinical-electrophysiologic correlations. London: Elsevier Saunders; 2013.

3. Ohkawara B, Ito M, Ohno K. Secreted Signaling Molecules at the Neuromuscular Junction in Physiology and Pathology. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(5):2455.

4. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia *gravis*. Muscle & Nerve. 2007;37(2):141–149.

5. Farrugia ME. MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia *gravis*. Brain. 2006;129(6):1481–1492.

6. Rodolico C, Bonanno C, Toscano A, Vita G. MuSK-Associated Myasthenia *Gravis*: Clinical Features and Management. Frontiers in Neurology. 2020;11(660).

7. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, *et al*. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia *gravis*: a U.S. experience. Muscle Nerve. 2010;41(3):370-374.

8. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia *gravis*: emerging clinical and biological heterogeneity. The Lancet Neurology. 2009;8(5):475–490.

9. Rodríguez Cruz PM, Al-Hajjar M, Huda S, *et al*. Clinical Features and Diagnostic Usefulness of Antibodies to Clustered Acetylcholine Receptors in the Diagnosis of Seronegative Myasthenia *Gravis*. JAMA Neurol. 2015;72(6):642-649.

10. Grob D, Brunner NG, Namba T. The natural course of myasthenia *gravis* and effect of therapeutic measures. Ann N Y Acad Sci. 1981;377:652-669.

11. Peeler CE, De Lott LB, Nagia L, Lemos J, Eggenberger ER, Cornblath WT. Clinical Utility of Acetylcholine Receptor Antibody Testing in Ocular Myasthenia *Gravis*. JAMA Neurology. 2015;72(10):1170.

12. Rivner MH, Quarles BM, Pan JX, *et al*. Clinical features of LRP4/agrin-antibody-positive myasthenia *gravis*: A multicenter study. Muscle Nerve. 2020;62(3):333-343.

13. Czaplinski A, Steck AJ, Fuhr P. Ice pack test for myasthenia *gravis*. Journal of Neurology. 2003;250(7):883–884.

14. Meriggioli MN, Sanders DB. Advances in the Diagnosis of Neuromuscular Junction Disorders. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. 2005;84(8):627-638.

15. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia *gravis*. Neuromuscular Disorders. 2006;16(7):459–467.

16. Lamb CJ, Rubin DI. Sensitivity and specificity of repetitive nerve stimulation with lower cutoffs for abnormal decrement in myasthenia *gravis*. Muscle & Nerve. 2020;62(3):381–385.

17. Giannoccaro MP, Di Stasi V, Zanesini C, Donadio V, Avoni P, Liguori R. Sensitivity and specificity of single-fibre EMG in the diagnosis of ocular myasthenia varies accordingly to clinical presentation. J Neurol. 2020;267(3):739-745.

18. Shelly S, Paul P, Bi H, *et al*. Improving accuracy of myasthenia *gravis* autoantibody testing by reflex algorithm. Neurology. 2020;95(22):e3002–11.

19. Benatar M, Mcdermott MP, Sanders DB, *et al*. Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPITOME): A randomized, controlled trial. Muscle Nerve. 2016;53(3):363-369.

20. Europa TA, Nel M, Heckmann JM. Myasthenic ophthalmoparesis: Time To resolution after initiating immune therapies. Muscle & Nerve. 2018;58(4):542–549.

21. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, *et al*. International consensus guidance for management of myasthenia *gravis*: Executive summary. Neurology. 2016;87(4):419-425.

22. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, *et al*. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia *Gravis*: 2020 Update. Neurology. 2021;96(3):114-122.

23. Mantegazza R, Wolfe GI, Muppidi S, *et al*. Post-intervention Status in Patients With Refractory Myasthenia *Gravis* Treated With Eculizumab During REGAIN and Its Open-Label Extension. Neurology. 2021;96(4):e610-e618.

24. Usman U, Chrisman C, Houston D, Haws CC, Wang A, Muley S. The use of eculizumab in ventilator-dependent myasthenia *gravis* patients. Muscle & Nerve. 2021;64(2):212–215.

# CAPÍTULO 31

## MIOPATIAS

**Leonardo Valente Camargo**

## INTRODUÇÃO

As miopatias compreendem uma vasta diversidade de doenças que podem alterar a estrutura, o metabolismo ou a função dos canais musculares, podendo ser adquiridas ou geneticamente determinadas (Quadro 1), estas últimas podem ter formas congênitas, com início dos sintomas na infância, na juventude ou na faixa etária adulta[1]. Quando as fraquezas musculares são avaliadas por generalistas podem ter uma abordagem desafiadora, pois muitos dos sintomas frequentemente relacionados aos músculos, como mialgia, câimbras e fadiga são pouco prevalentes na maioria dos casos[2,3].

Para auxiliar no diagnóstico de suspeição, a anamnese deve ser completa. Dentre os dados mais importantes estão a idade de início dos sintomas, o histórico familiar (inclusive consanguinidade) e pessoal, a distribuição do acometimento muscular, a forma de progressão, os sinais e sintomas sistêmicos, além dos possíveis ou potenciais eventos desencadeantes[1]. O exame físico geral e neurológico deverá ser sempre minucioso e feito com o paciente despido. Dessa forma, teremos o essencial para guiar a melhor semiologia diagnóstica confirmatória.

O diagnóstico preciso deve ser feito o mais breve possível, principalmente nas miopatias que possuem tratamentos medicamentosos disponíveis, como será comentado mais à frente neste capítulo. A brevidade da identificação na outra parcela das doenças musculares que não possui arsenal terapêutico com drogas específicas não é menos importante, pois com a etiologia precisa da miopatia, trazemos o sentimento de diagnóstico fechado para o paciente e os familiares, orientamos corretamente o tratamento multidisciplinar e dos cuidados de suporte, o que permite o aconselhamento genético, além de possibilitar a chance de futuramente incluir os pacientes em estudos clínicos terapêuticos[1].

## MIOPATIAS ADQUIRIDAS

### Miopatias imunomediadas

As miopatias imunomediadas (MI), antes chamadas de miopatias inflamatórias, compreendem um grupo heterogêneo de doenças geralmente caracterizadas por fraqueza, elevação dos níveis séricos de enzimas musculares e achados inflamatórios nas biópsias musculares. Nas últimas duas décadas, presenciamos uma mudança constante na classificação dessas doenças, fato relacionado principalmente à descoberta dos anticorpos miosite-específicos[4-6]. A fraqueza é tipicamente proximal e simétrica, de predomínio na cintura escapular. A musculatura axial e distal das extremidades pode ser acometida com a evolução do quadro, assim como a musculatura facial, embora esta seja mais rara e quando acontece é leve. Quando a musculatura cervical é acometida, a flexão costuma ser mais prejudicada, embora a extensão também possa ocorrer e levar à síndrome da cabeça caída, inclusive como sintoma inicial e mais proeminente, fazendo diagnóstico diferencial com diversas outras doenças, entre elas as doenças do neurônio motor, doenças da junção neuromuscular, neuropatias imunomediadas, secundárias a radioterapia, miopatias determinadas geneticamente, doenças metabólicas e endocrinológicas entre outras[6-8]. Quando ocorre o acometimento da musculatura faríngea, pode surgir

| Adquiridas | Genéticas |
|---|---|
| **A**. **Imunomediadas**<br>a. Dermatomiosite<br>b. Síndrome antissintetase<br>c. Miopatia necrotizante imunomediada<br>d. Miosite de sobreposição<br>e. Polimiosite<br><br>**B**. **Tóxicas e induzidas por drogas**<br>a. Medicamentos<br>b. Outras substâncias<br><br>**C**. **Infecciosas**<br>a. Bacterianas<br>b. Virais<br>c. Parasitárias<br>d. Fúngicas<br><br>**D**. **Miosite por corpos de inclusão**<br>**E**. **Doenças sistêmicas**<br>a. Endocrinopatias<br>b. Neoplasias | **F**. **Distrofias musculares**<br>a. Distrofinopatias<br>**i**.Distrofia muscular de Duchenne<br>**ii**.Distrofia muscular de Becker<br>b. Distrofia muscular de cinturas<br>c. Distrofia muscular de Emery-Dreifuss<br>d. Distrofia facioescapuloumeral<br>e. Distrofia miotônica<br><br>**G**. **Miopatias congênitas**<br>a. Miopatias congênitas estruturais<br>b. Distrofias musculares congênitas<br><br>**H**. **Doenças dos canais iônicos**<br>a. Paralisias periódicas<br>b. Miotonias congênitas<br><br>**I**. **Miopatias metabólicas**<br>a. Glicogenoses<br>b. Miopatias mitocondriais<br>c. Lipidoses<br><br>**Miopatias miofibrilares** |

Quadro 1: Principais etiologias das miopatias.

Fonte: Os autores, 2021.

disfonia, rouquidão e disfagia. O acometimento do diafragma e musculatura respiratória acessória pode agravar a doença em casos mais avançados. Mialgia difusa também é relatada, porém geralmente não é tão intensa[6]. As MI podem ser uma apresentação paraneoplásica em muitos casos, principalmente se estiverem relacionadas com alguns autoanticorpos e em pacientes mais idosos, fazendo com que a investigação seja intensiva, pois pode mudar o prognóstico e o curso da doença[9].

## Dermatomiosite

A dermatomiosite (DM) é mais frequente em mulheres e tem geralmente um caráter subagudo, podendo acometer crianças e adultos (pico de incidência bimodal), sendo caracterizada por fraqueza muscular proximal associada a mialgias e precedidas, em semanas ou meses, por erupções cutâneas eritematosas generalizadas de predomínio em áreas fotossensíveis, podendo ter edema e prurido. As crianças podem cursar com erupção cutânea, fadiga e febre baixa, seguidos de fraqueza muscular insidiosa e mialgia. As lesões mais frequentes são o patognomônico heliótropo (lesão arroxeada nas pálpebras superiores com ou sem edema), o sinal de Gottron (lesão eritematosa sobre a face extensora das articulações, principalmente mãos), sinal do V (lesão eritematosa em forma de V no pescoço e tórax anterior), sinal do Xale (lesão eritematosa nas costas e ombros), as "mãos de mecânico" (aparência áspera e com rachaduras na pele nas pontas dos dedos) e as telangiectasias periungueais. Alguns casos podem evoluir sem fraqueza. Dentre as manifestações extramusculares, pode apresentar acometimento 1) cardíaco (arritmias ou distúrbios da fração de ejeção, incluindo pericardite, miocardite e insuficiência cardíaca), que embora raro, pode ser fatal; 2) pulmonar (doença pulmonar intersticial), que pode ser grave e geralmente é a principal causa de morte dos pacientes; 3) gastrintestinal (disfagia, distúrbios da motilidade gástrica e pneumonia por aspiração); e 4) articular (artralgia das grandes e pequenas

articulações). A presença dos autoanticorpos anti-TIF-1g e anti-NXP-2 está relacionada ao aumento da incidência de malignidade[6,9,10].

## Síndrome antissintetase

A síndrome antissintetase (SAS) está associada à presença de autoanticorpos séricos contra várias sintetases, ou aminas ativadoras, do aminoacil do RNA transportador (aminoacil-tRNA). Dessa forma, pode cursar com uma extensa variedade de manifestações clínicas em diversas combinações. As principais são a miopatia inflamatória, doença pulmonar intersticial, artrite, síndrome de *Raynaud*, febre e o sinal chamado "mãos de mecânico". A fraqueza muscular é mais frequente em pacientes portadores de anti-Jo-1, mas pode não estar presente e geralmente é de caráter proximal e evolução subaguda (semanas a meses). Além disso, alguns pacientes apresentam alterações dermatológicas que podem lembrar a DM[6].

## Miopatia necrotizante imunomediada

As miopatias necrotizantes imunomediadas (MNI) são geralmente caracterizadas por grave fraqueza proximal com instalação aguda ou subaguda, frequentemente com níveis extremamente elevados de CK e raro envolvimento clínico de outros sistemas, menos de 10% dos casos, como pulmão e pele. No público pediátrico, a instalação pode ser muito lenta e durar anos, fazendo diagnóstico diferencial com as distrofias musculares de cinturas (LGMD). A ausência de autoanticorpos tem maior incidência de malignidade[6,11,12].

## Miosite de sobreposição

As MI podem ter associação com outras conectivopatias, sendo chamadas de miosite de sobreposição (MS), incluindo o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a síndrome de Sjögren (SS), a artrite reumatoide e a esclerose sistêmica. Isoladamente, essas doenças não costumam cursar com fraqueza muscular relevante, exceto em casos de artrite ou atrofia muscular por desuso. Enquanto nos casos com sobreposição de miosite, a fraqueza muscular proximal é frequentemente observada[6,13].

## Polimiosite

Cada vez mais rara, a polimiosite (PM) é encarada atualmente como um diagnóstico de exclusão, devendo sempre ter o seu diagnóstico reconsiderado. Em um passado não tão distante, era reconhecida como uma entidade que cursava com subaguda fraqueza muscular proximal, elevação de creatinofosfoquinase sérica (CK), achados miopáticos à eletroneuromiografia (ENMG) e a presença de inflamação endomisial com infiltrados de células T CD8+ à biópsia muscular. Frequentemente, as reconsiderações diagnósticas levam ao diagnóstico de outras doenças musculares, como a miosite por corpos de inclusão (IBM), a SAS sem lesões dermatológicas ou a MNI[6,14,15].

## Diagnóstico das miopatias imunomediadas

O arsenal propedêutico para diagnóstico das MI é extenso e engloba exames laboratoriais (enzimas musculares séricas, provas de atividade inflamatória, anticorpos séricos), eletroneuromiografia, estudo anatomopatológico (AP) muscular e dermatológico, ressonância magnética (RM) e ultrassonografia musculares (UM).

A CK e outras enzimas séricas podem ser excelentes ferramentas para auxiliar no diagnóstico das MI, pois aumentam com a lesão da membrana ou pela necrose das fibras musculares. Outras enzimas musculares que merecem destaque, pois podem aumentar com a lesão do músculo esquelético, são a aspartato aminotransferase (AST), a alanina aminotransferase (ALT), a aldolase e a lactato desidrogenase (LDH). Vale ressaltar, que as transaminases (AST e ALT) estão presentes nos hepatócitos e nas fibras musculares. Fato esse que

frequentemente causa confusão na prática clínica, podendo levar a exames invasivos de maneira desnecessária. Nestes casos, recomenda-se dosar gama glutamil transferase (GGT) para o diagnóstico diferencial[6]. Em casos crônicos, com expressiva atrofia muscular ou lipossubstituição, os níveis de CK podem ser normais, mesmo em vigência da atividade da doença.

A ENMG é uma ferramenta muito útil em pacientes com queixa de fraqueza muscular e suspeita de MI, tanto para registrar as alterações miopáticas, quanto para o diagnóstico diferencial com processos neurogênicos, como citado anteriormente. O padrão miopático clássico apresenta estudos de condução nervosa sensitiva e motora normais. Quando a lesão muscular é muito acentuada, podemos observar redução na amplitude da resposta motora. O estudo com agulha geralmente mostra atividade espontânea anormal (fibrilação ou ondas agudas positivas) e potenciais de unidade motora de curta duração, além de baixa amplitude com padrão de recrutamento precoce consistente com miopatia com irritabilidade da membrana muscular. Na MNI podemos ainda encontrar descargas complexas repetitivas ou descargas pseudomiotônicas[6,16].

O estudo AP muscular é de suma importância para o diagnóstico, acompanhamento clínico e terapêutico dos pacientes com MI. Os principais achados encontram-se expostos no Quadro 2:

O diagnóstico por imagem muscular é uma ferramenta menos invasiva e extremamente útil no diagnóstico e tratamento das MI. A RM pode demonstrar a gravidade e a distribuição do envolvimento muscular, auxiliar na escolha do melhor local para biópsia e no seguimento terapêutico. Os principais achados são a atrofia muscular, a lipossubstituição (achado mais crônico) e o edema muscular subcutâneo (achado precoce e sugestivo de inflamação ativa) ou ainda da fáscia (fasciíte). A melhor sequência para detectar edema e inflamação muscular é a STIR (*short-tau inversion recovery*) através de hipersinal, enquanto as calcificações subcutâneas observadas da DM aparecem com marcado hipossinal nesta sequência. As imagens axiais ponderadas em T1 são úteis para análise de lipossubstituição secundária à atrofia muscular. A UM pode ser também uma ferramenta excelente para rastreio da musculatura acometida[6,17,18]. Principais achados podem ser encontrados no Quadro 2:

## Tratamento das miopatias imunomediadas

O tratamento medicamentoso é baseado na imunoterapia e geralmente apresenta resposta satisfatória. Dentre as medicações mais utilizadas estão os corticosteroides (CTC), geralmente a prednisona como primeira linha (0,5 a 1 mg/kg/dia), buscando evitar doses maiores que 60 a 80 mg/dia (geralmente, 40 a 60 mg/dia). Em casos mais graves, a pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia por 3 a 5 dias pode ser uma opção, seguida da prednisona oral para manutenção, com redução gradual e lenta a partir de 4 a 6 semanas, objetivando evitar uma nova piora. Recomenda-se o uso concomitante com vitamina D, cálcio e um inibidor da bomba de prótons. Devido aos efeitos adversos de longo prazo dos CTC, com frequência a associação com agentes imunossupressores é necessária, dentre eles, a azatioprina (2 a 3 mg/kg/dia), o metotrexato (10 a 25 mg/semana + ácido fólico), o micofenolato de mofetila (2 a 3 g/dia), a ciclofosfamida (dose calculada pela superfície corporal), a imunoglobulina humana (1 a 2 g/kg/mês), os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e o rituximabe (RTX)[6,15]. Outros agentes com resultados promissores são o tocilizumabe e os anti-fator de necrose tumoral (TNF), como o etanercepte e o infliximabe[20,21]. Casos de miosite induzida pelos anti-TNF são descritos na literatura[22]. Quando a MNI é refratária ao CTC e outros imunossupressores, o RTX pode ser uma boa opção. Já nos afro-americanos com positividade para anti-SRP, sugere-se o RTX como primeira linha de tratamento[23,24]. O tratamento com fisioterapia deve ser estimulado após cerca de quatro semanas do início do tratamento medicamentoso[6]. O reconhecimento e retirada dos fatores estressores, como por exemplo, neoplasia e medicamentos, deve

| Característica | DM | SAS | MNI | MS | PM |
|---|---|---|---|---|---|
| **Fraqueza muscular** | proximal | proximal | generalizada | proximal | proximal |
| **Tempo de instalação** | subagudo[a] | subagudo[a] | rápido e grave | subagudo a crônico | subagudo[a] |
| **Nível de CK e outras enzimas musculares séricas** | frequentemente elevado[b] | frequentemente elevado | acentuadamente elevado[c] | frequentemente elevado | frequentemente elevado |
| **ENMG** | alterações miopáticas | alterações miopáticas | alterações miopáticas[d] | alterações miopáticas | alterações miopáticas |
| **Fisiopatologia** | risco imunogenético[e] | IFN-II | risco imunogenético[f] | depende da doença que estiver envolvida | mecanismo incerto, diversos são propostos[g] |
| **Principais Autoanticorpos** | Anti-Mi-2, Anti-TIF-1g, Anti-NXP-2, anti-MDA-5 | anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-OJ, anti-KS, anti-Zo e anti-Ha | anti-SRP, anti-HMG-CoA redutase, MNI com autoanticorpo negativo[h] | anti-Ro52/TRIM21, anti-PMScl, anti-complexo de ribonucleoproteína, anti-Ku | Anti-ANA, outros anticorpos quando existe sobreposição |
| **Biópsia muscular** | atrofia perifascicular, infiltrados inflamatórios de predomínio perimisial e perivascular, sinais de vasculopatia[i], outros achados[j] | atrofia perifascicular, anormalidades da microvasculatura, alterações características da presença de anti-Jo-1[k], patognomônica agregação de actina nuclear (microscopia eletrônica) | necrose de fibras musculares ou regeneração, ausência ou escassez de infiltrados inflamatórios linfocitários, expressão MHC-I, não ocorrem inflamação perivascular ou atrofia perifascicular | achados podem ser similares à DM e/ou PM | infiltrado inflamatório endomisial (predominantemente linfócitos CD8+), invasão de fibras com ou sem necrose, aumento da expressão para MHC-I (importante para diagnóstico diferencial com algumas distrofias musculares que possuem inflamação) |
| **Ressonância magnética** | Hipersinal muscular de distribuição heterogênea em STIR, edema subcutâneo e fasciíte (incomum nas outras MI), infiltração gordurosa leve, depósitos subcutâneos de calcinose (hipossinal em STIR) | Hipersinal intramuscular em STIR (65%), edema, infiltração gordurosa e atrofia sem padrão específico (aparente predileção pelo compartimento posterior da coxa) | Edema muscular generalizado homogêneo, necrose, atrofia, lipossubstituição, mínimo edema fascial[l], menor envolvimento do compartimento anterior da coxa[m], anti-SRP apresenta mais lipossubstituição e atrofia quando comparada com anti-HMG-CoA redutase | Hipersinal intramuscular em STIR (65%), edema, infiltração gordurosa e atrofia sem padrão específico e dependente da doença sobreposta | Hipersinal muscular bilateral e simétrico em STIR na cintura pélvica e coxas, preservação da arquitetura muscular |

Quadro 2: Principais características das miopatias imunomediadas.

[a] semanas a meses. [b] Como os níveis de CK podem ser normais, este pode não refletir a gravidade da doença ou não ser útil para monitorar a progressão ou atividade da doença. [c] O aumento da CK pode preceder o aparecimento da fraqueza. [d] Podem estar presentes descargas complexas repetitivas ou descargas pseudomiotônicas. [e] alelos do antígeno leucocitário humano (HLA) classe 2, exposições ambientais, superprodução de interferons (IFN-1), superexpressão gênica dos genes estimulados por IFN (ISG). [f] associação do alelo HLA classe 2 DRB1*08:03 com a miopatia anti-SRP; DRB1*11:01 é fator de risco para miopatia anti-HMG-CoA redutase (70% dos portadores versus 15% da população geral). [g] 1) dano direto pela ativação anormal de CD8+ e macrófagos (pode ter envolvimento de linfócitos tipo B e células dendríticas); 2) mediadores inflamatórios (citocinas e interleucinas); resposta T *helper* tipo 1 (TNF, IFN-gama, interleucina-12) e T *helper* tipo 17 (interleucina-17, interleucina-22 e interleucina-6); 3) aumento da expressão MHC-I via NF-kappaB; 4) danos ao endotélio vascular. [h] MNI com autoanticorpos negativo apresenta risco relativamente alto de malignidade, enquanto a presença do anti-HMG-CoA redutase apresenta uma associação relativamente fraca e o anti-SRP não está associado a malignidade. [i] Redução dos capilares e deposição do complexo de ataque à membrana (MHC) na microvasculatura muscular. [j] inclusões microtubulares endoteliais, núcleos centralizados / internalizados, necrose, regeneração, basofilia, aumento da atividade de enzima oxidativa, fibrose endomisial e aumento na reação de MHC-I. [k] necrose na região perifascicular, fragmentação do perimísio), aumento da atividade da fosfatase alcalina perimisial. [l] importante para o diagnóstico diferencial com DM. [m] diagnóstico diferencial com IBM.

Fonte: Os autores, 2021.

ser feito de maneira contundente e o mais breve possível.

## Miopatias tóxicas e induzidas por drogas

Com uma prevalência estimada de mais de 2.000 por 100.000 habitantes no Ocidente, as miopatias tóxicas e induzidas por drogas (MT) representam o grupo mais comum de miopatia[18]. Os sintomas musculares são comuns entre os usuários de estatinas, sendo reversíveis na maioria dos casos após a descontinuação da droga. Raramente, desencadeiam uma MNI com necessidade de tratamento específico. A presença de autoanticorpos anti-HMG-CoA redutase auxilia na diferenciação entre o quadro tóxico e o imunomediado. Outra classe de drogas que tem uma crescente relação com a miotoxicidade inflamatória é a terapia imunológica para o tratamento das neoplasias, como os inibidores de *checkpoint* (ponto de controle) imunológico. O uso de CTC pode causar miopatia com queixa de fadiga, fraqueza e atrofia muscular. Nos casos em que o CTC faz parte do tratamento de uma MI, a biópsia muscular pode ajudar mostrando atrofia de fibras tipo II. Descrição de alterações miopáticas mitocondriais reversíveis com a zidovudina, além do risco de miopatia também com antivirais mais modernos, como a telbivudina e o raltegravir. O mecanismo de lesão pode ser direto ou indireto como, por exemplo, as disfunções imunológicas ou metabólicas. Os principais sinais e sintomas relacionados à toxicidade são mialgia, fraqueza e câimbras, mais raramente rabdomiólise e hipertermia maligna. Geralmente, cursa com início subagudo, elevação de CK e/ou mioglobinúria após o início da droga e que geralmente melhoram após a suspensão. Os achados à RM são inespecíficos e pode apresentar edema (hipersinal em STIR) muscular simétrico acometendo os glúteos, quadríceps femoral, adutores e musculatura profunda das panturrilhas[18,25-27]. Os principais medicamentos e drogas que podem causar miopatia encontram-se descritos no Quadro 3:

| | | |
|---|---|---|
| Ácido aminocapróico | Emetina | Laxativos[f] |
| Ácido nicotínico[a] | Esomeprazol | Levetiracetam |
| Alcaçuz (altas doses)[f] | Estatinas[a] | Levodopa |
| Álcool[a,f] | Febuxostat | Lítio[f] |
| Amiodarona[c] | Fibratos[a], | Micofenolato de mofetila |
| Anfotericina[f] | Finasterida | Olanzapina |
| Ciclosporina[a] | Haloperidol | Omeprazol |
| Cimetidina[b] | Heroína | Procainamida |
| Cloroquina[c] | Hidroxicloroquina[c] | Propofol[a] |
| Clozapina | Hidroxiureia[b] | Quinolonas |
| Cocaína | Imatinibe[b] | Risperidona |
| Colchicina[d] | Inibidores de *checkpoint* imunológico[b] | Tacrolimus |
| Corticosteroides[f] | Inibidores TNF[b] | Telbivudina[e] |
| D-penicilamina[b] | Interferon-alfa[b] | Tolueno (abuso)[f] |
| Derivados da vitamina A | Isotretinoina | Valproato |
| Diuréticos[f] | Labetalol[a] | Vincristina[d] |
| Ecstasy | Lamotrigina | Zidovudina (AZT)[e] |

Quadro 3: Principais medicamentos e drogas relacionados à miopatia tóxica.

[a] Miopatia necrotizante. [b] Miopatia inflamatória. [c] Anfifílica. [d] Antimicrotubular. [e] Miopatia mitocondrial. [f] Miopatia hipocalêmica.

Fonte: Os autores, 2021.

## Miopatias infecciosas

A miosite infecciosa é uma condição rara e pode ser causada por bactérias, vírus, parasitas ou fungos. Os sintomas mais frequentes são mialgia e fraqueza muscular focal ou generalizada, seguidos de rabdomiólise e aumento das provas inflamatórias. Apresentações difusas associadas a um quadro influenza-símile ou sintomas gastrintestinais geralmente estão relacionados à etiologia viral, enquanto febre e queda do estado geral comumente tem relação com abscesso bacteriano localizado. Epidemiologia tropical e eosinofilia lembram mais quadros parasitários, ao mesmo tempo que imunossupressão usualmente tem relação com etiologia fúngica. Diversos vírus têm relação com quadros de miosite, dentre os principais destacamos o enterovírus, o influenza, o adenovírus, o pavovírus B19, o vírus da hepatite B, C e E, a família do herpes vírus, as arboviroses, além do Ebola e mais recentemente o SARS-CoV-2. Devemos ficar atentos quanto à possibilidade de miocardite associada. Miosites bacterianas pós cirurgia abdominal sugerem a presença de *Closridium spp*, enquanto quadro focais sugerem *Staphylococcus aureus*. As principais parasitoses relacionadas com as miosites são a toxoplasmose, a criptococose e a sarcocistose. A TC ou RM podem ser úteis na identificação da musculatura comprometida. A identificação do patógeno poder-se-á via direta (patologia muscular, hemocultura ou outros materiais) ou indireta (sorologia). O tratamento dependerá da etiologia, sendo que a drenagem cirúrgica deverá ser considerada em caso de abscessos[28-30].

## Miosite por corpos de inclusão

A IBM, na sua forma esporádica, é considerada a miopatia adquirida mais comum após os 50 anos de idade. Mais comum no sexo masculino, apresenta prevalência estimada de 5 a 71 por milhão. Ainda muito subdiagnosticada em nosso meio, apresenta teorias relacionadas ao aumento da prevalência, que vão do envelhecimento populacional, passando pelo estilo de vida, até a criação de critérios diagnósticos mais inclusivos e a relação com a dosagem de anticorpos séricos. Antigamente era incluída no grupo das MI, porém nos últimos anos foi categorizada como uma entidade nosológica à parte, tanto pelas novas descobertas, incluindo achados degenerativos, quanto pela falta de resposta com as terapias habitualmente eficazes nas MI, incluindo uma recente publicação que utilizou bimagrumabe por até 2 anos e não teve benefícios em relação à mobilidade, embora apresentasse bom perfil de segurança e boa tolerabilidade. Evolução lentamente progressiva e destaque para os sinais e sintomas mais frequentes, como fraqueza muscular (predomínio nos quadríceps, iliopsoas, flexores dos punhos e quirodáctilos), hiporreflexia miotática, instabilidade postural com aumento do risco de quedas, disfagia e perda ponderal, podendo ainda raramente apresentar dispneia. Os níveis séricos de CK podem ser normais ou pouco elevados, geralmente não ultrapassando 10 vezes o limite superior da normalidade. Descrito na última década, o autoanticorpo sérico anti-cN1A (anti-5'nucleotidase 1ª citosólica) ganhou destaque na IBM, embora também possa ser encontrado no LES e na síndrome de Sjögren, devido à especificidade de 87 a 100% e sensibilidade de 33 a 76% (diferentes métodos de detecção e limites de corte), além da correlação mais recente com maior risco de disfagia grave. Além dos achados miopáticos, a ENMG pode evidenciar uma neuropatia sensitiva em até um terço dos pacientes. Os achados AP musculares incluem uma mistura de inflamação (inflamação endomisial ou invasão focal mediada por células T) e degeneração muscular (vacúolos marginados, alterações mitocondriais e acúmulo intramuscular de proteínas ubiquitinadas e agregados proteicos com aspecto congofílico). O INF-II parece ser uma citocina importante na inflamação e potencialmente ligada ao processo degenerativo da IBM. Muitas doenças hereditárias podem ser confundidas com a IBM, tanto clinicamente, quanto anatomopatologicamente (vacúolos marginados ou agregados proteicos). Destaque para as doenças com mutações patogênicas relatadas nas formas

hereditárias de IBM [VCP (*valosin-containing protein*) e SQSTM1 (*sequestosome1*)], para as miopatias miofibrilares e outras miopatias com vacúolos marginados. Um achado AP que pode ajudar na diferenciação é a falta de infiltração inflamatória nestes casos. A miopatia associada a VCP pode ter características associadas à doença óssea de Paget ou demência frontotemporal. Além disso, nos casos de MI com acometimento precoce distal, principalmente dos flexores dos quirodáctilos, devemos sempre pensar em IBM como diagnóstico diferencial. Os portadores de IBM apresentam morbidade acentuada com fraqueza geralmente incapacitante e a necessidade de suporte multidisciplinar, envolvendo fisioterapia, fonoterapia e psicoterapia. Existem algumas evidências de que o exercício físico seja favorável para portadores de IBM e deverá ser estimulado[6,19,31-37].

### Doenças sistêmicas

Além das colagenoses já descritas nas MS, outras doenças que podem cursar com miopatias são as endocrinopatias e as neoplasias, estas também já abordadas superficialmente no item das MI. A miopatia secundária ao uso de CTC, frequentemente incluída como um tipo de miopatia endócrina (ME) já foi discutida no tópico de MT. As ME foram relatadas com disfunção da tireoide (hipotireoidismo, hipertireoidismo, doença de Graves e canalopatias com paralisia periódica), paratireoide, adrenal (síndrome de Cushing e insuficiência adrenal), disfunção gonadal (deficiência de testosterona), diabetes *mellitus* (mionecrose) e acromegalia. Podem cursar com fraqueza muscular, câimbras, fadiga, atrofia e elevação de CK sérica[25,38].

No contexto de uma neoplasia, a miopatia pode ser uma apresentação paraneoplásica e, conforme já citado no item das MII (MNI, DM, MCI, etc), estar relacionada à presença ou ausência de autoanticorpos, e consequentemente um maior risco de relação com neoplasia. Além disso, pode ser secundária à caquexia, à quimioterapia e ainda associada à própria infiltração tumoral (miosite carcinomatosa). Diversas são as neoplasias descritas[6,39-43].

## MIOPATIAS GENÉTICAS

### Distrofias musculares

As distrofias musculares compreendem um grupo heterogêneo de doenças com uma diversa variedade de apresentações. O diagnóstico preciso, o acompanhamento individualizado, o tratamento multidisciplinar contínuo e a orientação genética devem ser feitos o mais precocemente possível.

#### Distrofinopatias

Dentre as distrofias musculares, as mais conhecidas são as distrofinopatias, como as distrofias musculares de Duchenne (DMD) e de Becker (DMB), que possuem herança recessiva ligada ao cromossomo X (gene DMD / Xp21) e são causadas pela ausência ou redução da função da proteína distrofina, com consequente necrose muscular e consequente substituição por tecido conjuntivo ou lipídico. Mais recente, temos a descrição do fenótipo da cardiomiopatia dilatada associada à DMD (CMD). Os homens são afetados, mas as mulheres portadoras possuem risco de CMD, além de poderem apresentar fraqueza proximal e elevação da CK sérica. Raramente, as meninas podem apresentar o quadro clínico habitual da DMD. O fenótipo mais grave é a DMD, com sintomas iniciados por volta dos 3 a 4 anos de idade e pouco menos da metade dos pacientes apresentam sintomas cognitivos. A DMB apresenta quadro mais insidioso e com menor velocidade de progressão com manutenção da marcha por mais tempo. O quadro clínico inclui tetraparesia flácida progressiva de predomínio proximal e ambas podem apresentar cardiomiopatia. Os níveis séricos de CK são muito elevados. Cerca de ¾ dos pacientes apresentam deleção ou duplicação no gene da distrofina, sendo que o restante apresenta mutações de ponto. Na DMD, o uso de corticoterapia está

relacionado à redução da progressão sintomática e de maior tempo de manutenção da marcha. Avanços na terapia genética e o fato de serem monogênicas fizeram com que as distrofinopatias se tornassem um modelo para a abordagem terapêutica. O óbito, geralmente, ocorre por insuficiência respiratória ou por suas complicações, porém nas últimas décadas a expectativa de vida aumentou expressivamente[44-47].

## Distrofia muscular de cinturas

As distrofias musculares de cinturas (*limb girdle muscular dystrophies* – LGMD) também possuem um caráter lentamente progressivo, quadro clínico heterogêneo entre elas, mas geralmente com tetraparesia flácida de predomínio proximal e dos membros inferiores, acompanhada de redução do trofismo muscular. Os fenótipos apresentam desde sintomas leves até quadros muito acentuados, que podem ser confundidos com as distrofinopatias. Alguns pacientes também podem apresentar acometimento respiratório e cardíaco. Elevação sérica de CK está presente em quase a totalidade dos casos. O diagnóstico etiológico geralmente é feito através da anatomia patológica muscular e atualmente mais frequentemente pela análise molecular[48,49]. Uma maneira atemporal e rápida de consultar a forma de LGMD, a herança, o gene/locus, a deficiência proteica e as formas clínicas associadas é através do site "https://medlineplus.gov/genetics/".

## Distrofia muscular de Emery-Dreifuss

A distrofia muscular de Emery-Dreifuss (DMED) é uma condição rara, de herança autossômica dominante ou recessiva ligada ao X. Ao menos 9 genes estão relacionados à DMED, sendo eles EMD, LMNA, SYNE1, SYNE2, FHL1, TMEM43, SUN1, SUN2 e TTN, responsáveis pela codificação da emerina, lamina A/C, nesprina-1, nesprina-2, FHL1, LUMA, SUN1, SUN2 e titina, respectivamente. O fenótipo clássico é a fraqueza lentamente progressiva, acompanhada por atrofia de predomínio umeral e fibular. Frequentemente apresentam bloqueios atrioventriculares, bradicardia e cardiomiopatia, com consequente necessidade de implante de marcapasso. Dispositivos de desfibrilação automatizados estão indicados para os pacientes que apresentam alto risco de morte súbita. Atentar para o início de anticoagulação para os pacientes que desenvolverem fibrilação/*flutter* atrial. Os pacientes evoluem precocemente com retrações musculares e redução da movimentação da coluna vertebral, principalmente da coluna cervical[50-52].

## Distrofia facioescapuloumeral

A distrofia facio-escapulo-umeral (FSHD) possui herança autossômica dominante e apresenta fenótipo classicamente composto por acometimento assimétrico da musculatura da face, dos braços e da cintura escapular. O acometimento da musculatura estabilizadora das escápulas leva inevitavelmente à presença da condição chamada escápula alada, além de acometer também a musculatura peitoral. Além da musculatura, cerca de 50% dos pacientes com FSHD também apresentam perda auditiva subclínica de alta frequência e retinovasculopatia. O diagnóstico definitivo é molecular (deleção no braço longo do cromossomo 4). Alvo terapêutico promissor envolvendo o gene tóxico DUX4 (*double homeobox 4 gene*) está no horizonte[53-55].

## Distrofia miotônica

A distrofia miotônica, também conhecida como doença de Steinert, possui herança autossômica dominante, apresenta fenômeno de antecipação e corresponde à distrofia mais comum nos adultos. Apresenta uma tríade clínica composta por fraqueza muscular de predomínio distal, miotonia (relaxamento muscular retardado) e catarata. Outras manifestações sistêmicas que podem estar presentes são as cardiopatias, endocrinopatias, acometimento gastrintestinal, cerebral, respiratório,

dermatológico e calvície. Grupo composto por duas entidades clínicas distintas chamadas de distrofia miotônica tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2). A DM1 possui uma prevalência de 1 para 2.500 com idade de início do nascimento até a idade adulta (congênita, infantil, adulta ou de início tardio), padrão de fraqueza apendicular distal e facial, sendo a miotonia o sintoma mais proeminente. Já a DM2 tem prevalência desconhecida, com idade de início de predomínio na vida adulta, padrão de fraqueza apendicular proximal e mialgia proeminente. A evocação da miotonia tende a ser mais facilmente evocada no exame físico ou eletroneuromiográfico na DM1. A ENMG revela descargas miotônicas e potenciais miopáticos. Ambas são causadas por uma expansão repetida que sequestra proteínas de ligação ao RNA e resulta em *splicing* alternativo desregulado, sendo na DM1 uma região polimórfica de repetição do trinucleotídeo CTG em sua região 3′ não traduzida no gene DMPK (*Dystrophia Myotonica-Protein Kinase*, 19q13.3) e na DM2 uma repetição intrônica do tetranucleotídeo CCTG no gene CNBP / ZNF9 (*CCHC-Type Zinc Finger Nucleic Acid Binding Protein*). Desta forma, o diagnóstico é feito de maneira molecular. A sobrevida média da DM1 é de 50 anos de idade, sendo as principais causas as arritmias cardíacas, insuficiência respiratória e as neoplasias[56]. Atualmente, não há tratamento médico aprovado para distrofia miotônica além do manejo sintomático da miotonia com mexiletina (classicamente) ou outros agentes menos eficazes[57]. Tratamentos propostos envolvem vias de modulação do RNA ou *Exon SKipping* via *ASO* (oligonucleotídeo *antisense* sintético)[58-60].

## Miopatias congênitas

Basicamente são divididas em miopatias congênitas estruturais e distrofias musculares congênitas (DMC), e formam um grupo heterogêneo de doenças que resultam em hipotonia e fraqueza muscular lentamente progressiva (eventualmente estabilizada). Classicamente, a fraqueza está presente desde o nascimento ou se torna aparente no primeiro ano de vida, mas devemos ter cautela, pois é crescente o conhecimento relacionado ao amplo espectro da gravidade e progressão do quadro clínico, com características variáveis, dependendo do subtipo e da gravidade da mutação genética específica. As DMC apresentam biópsias musculares com características distróficas inespecíficas, sintomatologia descrita acima e podem estar associadas a deformidades osteoesqueléticas, incluindo as frequentes retrações musculares. A fraqueza é marcantemente apendicular proximal, mas a musculatura do pescoço, paravertebral e facial, incluindo a mastigatória, podem ser acometidas. A mais comum, quase metade dos casos, é causada por mutações no gene da cadeia a2 da laminina-2 (merosina), com incapacidade frequente de adquirir marcha, importante comprometimento ventilatório, graves deformidades osteoesqueléticas, neuroimagem com leucoencefalopatia, porém as funções cognitivas são preservadas. Outras formas mais conhecidas são as deficiências de colágeno VI, de lâmina A/C, selenoproteína-N1, fukutina, fukutina-relacionada, dentre outras. Os principais tipos de miopatias congênitas estruturais são a *central core*, a centronuclear, a nemalínica e a desproporção congênita de fibras. Além das características clássicas, a musculatura ocular extrínseca e a musculatura mastigatória e facial podem ser acometidas. Fugiria ao objetivo deste capítulo descrever cada uma delas de maneira detalhada. Desta forma, para aprofundar o conhecimento, sugiro que acessem a excelente revisão bibliográfica feita por Butterfield RJ (2019)[61]. A melhora nas técnicas e o aumento do acesso aos testes genéticos levaram a um aumento expressivo de novos genes associados a essas doenças, além de destacar sobreposições antes não tão bem estabelecidas somente com as características clínica e histopatológicas[61]. Tal fato abre portas para futuros tratamentos guiados.

## Distúrbios musculares episódicos

Grupo heterogêneo de doenças composto pelas paralisias periódicas, pelas miotonias não

distróficas (incluindo canalopatias de sódio e cloreto) e pela síndrome benigna de câimbra-fasciculação. Os distúrbios musculares episódicos são definidos como episódios de fraqueza muscular, dor muscular ou rigidez com duração de minutos a horas ou dias, em geral em indivíduos de aparência saudável, embora alguns possuam atrofia muscular, que geralmente é proximal e leve, geralmente não associada a limitações em repouso ou entre os episódios de fraqueza. A força muscular e os reflexos osteotendíneos também costumam ser normais entre estes episódios. No entanto, alguns pacientes apresentam fraqueza proximal e atrofia muscular permanente, podendo ser incapacitante. As paralisias periódicas primárias são doenças musculares autossômicas dominantes raras em que os episódios de fraqueza muscular generalizados, ou mais frequentemente acometendo somente um ou mais membros, geralmente são desencadeados por atividade física matinal intensa seguida de repouso, refeições ricas em carboidratos, frio, estresse e consumo de álcool. Tipicamente, surgem na primeira infância, podem ser mais tardios. A forma mais comum é a paralisia periódica hipercalêmica (prevalência 1:100.000) e está relacionada a mutações no gene do canal de sódio (SCN4A), possuindo episódios de fraqueza com duração geralmente inferior a duas horas. A paralisia periódica hipocalêmica (prevalência 1:200.000) está, geralmente, relacionada a mutações no canal de cálcio (CACNA1S) e apresenta episódios de fraqueza prolongados. A síndrome de Andersen-Tawil (prevalência 1:1.000.000) é mais comumente causada por mutações do gene KCNJ2 e apresenta envolvimento muscular similar às outras, porém frequentemente apresentam arritmias graves, além de diversas outras características, como micrognatia, implantação baixa de orelhas, hipotelorismo, dentes com fileira dupla, dentre outras. Na síndrome benigna de câimbra-fasciculação, os principais sintomas são câimbra e fasciculação claramente visíveis no exame, geralmente confinados às panturrilhas em repouso e após percussão muscular[62].

As miotonias congênitas são caracterizadas pela presença de fenômeno miotônico, mas sem distrofia muscular associada. A miotonia é o relaxamento retardado após uma contração voluntária intensa, ou após uma percussão muscular; geralmente é visto nas mãos, mas também pode estar presente nos membros inferiores, músculos faciais e mandibulares. Pacientes com miotonia não distrófica, geralmente, apresentam rigidez episódica, desencadeada mais frequentemente por mudanças na temperatura ou por repouso após o exercício. Nas canalopatias de sódio, os pacientes podem ter dor episódica e, tanto nas canalopatias de sódio quanto nas de cloreto, os pacientes podem apresentar fraqueza episódica. Pode estar presente o fenômeno *warm up* que corresponde à melhora progressiva da miotonia após atividade muscular repetitiva. Outra característica comum é a hipertrofia muscular generalizada, porém com força reduzida. As mutações mais comuns são as que envolvem o gene codificador dos canais de cloro (CLCN1, 7q35), nas formas de miotonia congênita de Thomsen (herança autossômica dominante) e de Becker (herança autossômica recessiva). O diagnóstico geralmente se dá pelo exame físico e presença de descargas miotônicas difusas à ENMG. As enzimas musculares e a biópsia muscular são normais. Em alguns casos os pacientes podem ter benefício com o uso de fenitoína, carbamazepina, sulfato de quinidina, procainamida e mexitileno. As formas mais raras de miotonias congênitas são causadas por mutações no gene do canal de sódio (SCN4A), que podem levar a paramiotonia (doença de von Eulemburg) e miotonias relacionadas ao canal de sódio, melhorando drasticamente com o uso de acetazolamida[62].

Vale ressaltar que os distúrbios da tireoide são as principais causas clínicas de paralisia periódica e ocasionalmente podem cursar com miotonia[62].

## Miopatias metabólicas e mitocondriais

Grupo heterogêneo de doenças genéticas raras composto pelas glicogenoses, pelas miopatias

mitocondriais e pelas lipidoses, que envolvem o metabolismo energético (distúrbios da função mitocondrial da cadeia respiratória, algumas das etapas do metabolismo lipídico e distúrbios de armazenamento ou uso de glicogênio), causando miopatias, porém muitas vezes com sintomatologia muscular sutil. As principais queixas são fraqueza e intolerância ao exercício, mas podem gerar quadro musculares muito graves, como a rabdomiólise, causando lesão muscular grave e de característica intermitente, o que pode fazer com que o exame neurológico e os exames laboratoriais estejam normais entre os episódios. O acometimento da função mitocondrial pode gerar uma ampla sintomatologia clínica neurológica ou envolvendo outros sistemas, levando a diversas formas de apresentação, mas a miopatia geralmente é a apresentação mais frequente e comum entre elas. Os quadros resultantes de distúrbios da glicólise (quebra da glicose) ou da glicogenólise (formação e quebra do glicogênio) são caracterizados como glicogenoses e lipidoses. Avanços expressivos nas análises moleculares, principalmente o sequenciamento genético de última geração, e a medição direcionada da atividade enzimática, tornaram os diagnósticos mais fáceis e acessíveis, porém atrasos no diagnóstico são comuns e necessitam de um alto índice de suspeição[63-65].

As glicogenoses formam um extenso e heterogêneo grupo de transtornos metabólicos dos carboidratos que podem causar miopatias, sendo as mais conhecidas as deficiências de maltase ácida (doença de Pompe), de miofosforilase (doença de McArdle) e de fosfofrutoquinase (doença de Tarui). A doença de McArdle é a glicogenose mais frequente e apresenta herança autossômica devido a mutações no gene *PYGM*. Manifesta-se, geralmente, em crianças e adultos jovens, com mialgia, intolerância ao exercício, câimbras e mioglobinúria. O diagnóstico pode ser suspeitado por biópsia muscular, mas geralmente é confirmado por mutações na análise do gene *PYGM*. A doença de Pompe (glicogenose tipo II) é causada por mutações no gene *GAA* (cromossomo 17) levando a deficiência da enzima α-glicosidase ácida (GAA), a qual é responsável pela quebra do glicogênio em glicose nos lisossomos. Existem formas infantis e do adulto. As formas mais precoces geralmente apresentam cardiomegalia, fraqueza muscular e hipotonia (bebê hipotônico), insuficiência respiratória, hepatomegalia, macroglossia, disfagia e dificuldade para sugar o leito materno, atraso motor e de crescimento. As fases mais tardias podem ser confundidas com outras doenças musculares e frequentemente apresentam fenótipo de fraqueza lentamente progressiva proximal dos 4 membros, acometimento respiratório, fraqueza da língua e da musculatura abdominal. O diagnóstico é feito com aferição da atividade da GAA ou análise genética[63-65].

As lipidoses são distúrbios do metabolismo lipídico que se manifestam em crianças ou adultos com queixas de intolerância aos exercícios e mioglobunúria. As principais doenças que cursam com o quadro são as deficiências de carnitil-palmitoil-transferase 2, de acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa e de proteína trifuncional[63-65].

As miopatias mitocondriais podem ser decorrentes de alterações no DNA mitocondrial ou no DNA nuclear. O espectro sintomático é muito variado e geralmente inespecífico. Pode se manifestar em qualquer faixa etária. Os sistemas nervoso central, muscular esquelético e cardíaco são mais frequentemente acometidos. As síndromes mitocondriais que classicamente cursam com miopatia são a oftalmoplegia externa progressiva, a MELAS (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes*) e a MERRF (*myoclonic epilepsy with ragged red fibers*)[63-65].

Vale ressaltar que algumas miopatias estruturais, como a DMB (distrofina), as LGMDs (mutações SGCA, SGCB, SGCD, ANO5 e DYSF) e a hipertermia maligna (mutações RYR1 e CACNA1S) podem apresentar sintomas desencadeados por exercícios e fazer diagnóstico diferencial com as miopatias metabólicas. Estes casos podem ser suspeitados em quadros persistentes de elevação de CK após 10 dias de rabdomiólise. Outra causa que faz diagnóstico diferencial é o uso de estatinas,

podendos estas desmascararem uma miopatia metabólica incipiente[63-65].

Devemos estar atentos ao diagnóstico precoce, pois existem terapias de reposição enzimática específicas disponíveis (por exemplo, doença de Pompe por meio da reposição enzimática intravenosa usando uma α-glicosidase ácida recombinante biologicamente ativa), além de diversas outras estratégias metabólicas e de terapias genéticas em desenvolvimento. Já o tratamento das doenças mitocondriais atualmente é sintomático, contrastando com o destaque dado no passado para suplementações alimentares e vitaminas[63-65].

## Miopatias miofibrilares

As miopatias miofibrilares (MMF) ainda são frequentemente englobadas por alguns autores em um grupo heterogêneo de miopatias distais que compreendem doenças como a DM1 e a FSHD. Diferentemente da maior parte das miopatias, acomete a porção distal dos membros (mãos e pés), porém devido às particularidades desta condição, optou-se por estudar separadamente. As MMF são doenças hereditárias que acometem a musculatura esquelética e cardíaca causadas por agregados proteicos intramioplasmáticos, desarranjo de miofibrilas e alterações nas proteínas do disco Z do sarcômero. São frequentes as associações com cardiomiopatia e neuropatia periférica. O diagnóstico preciso pode ser difícil, mas o crescente conhecimento molecular e a inclusão de novas variantes em painéis usando sequenciamentos de segunda geração, trazem um futuro promissor no auxílio da detecção em grupo tão grande e heterogêneo[66-69].

## REFERÊNCIAS


1. Pasnoor M, Dimachkie MM. Approach to Muscle and Neuromuscular Junction Disorders. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(6):1536-1563.

2. Oddis CV. Myopathy for the general internist: Statins and much more. Cleve Clin J Med. 2019;86(10):656-664.

3. Carvalho AAS. Miopatias. Revista Neurociências. 2015;13:35-38.

4. Lazarou IN, Guerne PA. Classification, diagnosis, and management of idiopathic inflammatory myopathies. J Rheumatol. 2013;40(5):550-564.

5. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. Lancet Neurol. 2018;17(9):816-828.

6. Goyal NA. Immune-Mediated Myopathies. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(6):1564–1585.

7. Ivanovski T, González PD, Plana MO, Morell FM. Dropped head syndrome as initial and predominant manifestation of inflammatory myopathy. BMJ Case Rep. 2021;14(6):e233385.

8. Brodell JD Jr, Sulovari A, Bernstein DN, *et al*. Dropped Head Syndrome: An Update on Etiology and Surgical Management. JBJS Rev. 2020;8(1):e0068.

9. Qudsiya Z, Waseem M. Dermatomyositis. 2021. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

10. Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, *et al*. Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(5):1279-1282.

11. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-mediated necrotizing myopathy. Curr Rheumatol Rep. 2018;20(4):21.

12. Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W, Boyer O. Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis. Nat Rev Rheumatol. 2020;16(12):689-701.

13. Nuño-Nuño L, Joven BE, Carreira PE, *et al*. Overlap myositis, a distinct entity beyond primary inflammatory myositis: A retrospective analysis of a large cohort from the REMICAM registry. Int J Rheum Dis. 2019;22(8):1393-1401.

14. Sarwar A, Dydyk AM, Jatwani S. Polymyositis. 2021. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

15. Dalakas MC. Inflammatory myopathies: update on diagnosis, pathogenesis and therapies, and COVID-19-related implications. Acta Myol. 2020;39(4):289-301.

16. Camargo AJS, Camargo LV. Eletroneuromiografia e Pontenciais Evocados na Prática Ortopédica. In: Motta G, Barros T (eds). Ortopedia e Traumatologia. 1. Ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier; 2018. pp 1660-1671.

17. Guimaraes JB, Zanoteli E, Link TM, *et al*. Sporadic Inclusion Body Myositis: MRI Findings and Correlation With Clinical and Functional Parameters. AJR Am J Roentgenol. 2017;209(6):1340-1347.

18. Guimaraes JB, Nico MA, Omond AG, *et al*. Diagnostic Imaging of Inflammatory Myopathies: New Concepts and a Radiological Approach. Curr Rheumatol Rep. 2019;21(3):8.

19. Bolko L, Jiang W, Tawara N, *et al*. The role of interferons type I, II and III in myositis: A review. Brain Pathol. 2021;31(3):e12955.

20. Gklinos P, Papadopoulou M, Stanulovic V, Mitsikostas DD, Papadopoulos D. Monoclonal Antibodies as Neurological Therapeutics. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(2):92.

21. Pipitone N, Salvarani C. Up-to-date treatment and management of myositis. Curr Opin Rheumatol. 2020;32(6):523-527.

22. Zengin O, Onder ME, Alkan S, *et al*. Three cases of anti-TNF induced myositis and literature review. Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2017;57(6):590-595.

23. Mazeda C, Cunha R, Ferreira PG, Barcelos A, Aguiar R. Myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies with pulmonary involvement and response to rituximab. Rheumatol Int. 2021.

24. Xiong A, Yang G, Song Z, *et al*. Rituximab in the treatment of immune-mediated necrotizing myopathy: a review of case reports and case series. Ther Adv Neurol Disord. 2021;14:1756286421998918.

25. Soni M, Amato AA. Myopathic complications of medical disease. Semin Neurol. 2009;29(2):163-180.

26. Mastaglia FL, Needham M. Update on toxic myopathies. Curr Neurol Neurosci Rep. 2012;12(1):54-61.

27. Doughty CT, Amato AA. Toxic Myopathies. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(6):1712-1731.

28. Molina B, Pogossian A, De Moreuil C, Rouvière B, Le Berre R. Myosites infectieuses. Rev Med Interne. 2020;41(4):241-249.

29. Borah P, Deb PK, Chandrasekaran B, *et al*. Neurological Consequences of SARS-CoV-2 Infection and Concurrence of Treatment-Induced Neuropsychiatric Adverse Events in COVID-19 Patients: Navigating the Uncharted. Front Mol Biosci. 2021;8:627723.

30. Amissah-Arthur MB, Poller B, Tunbridge A, Adebajo A. Musculoskeletal manifestations of Ebola virus. Rheumatology (Oxford). 2018;57(1):28-31.

31. Camargo LV, Carvalho MS, Shinjo SK, Oliveira ASB, Zanoteli E. Clinical, Histological, and Immunohistochemical Findings in Inclusion Body Myositis. Biomed Res Int. 2018;2018:5069042.

32. Camargo LV. Estudo clínico, histológico, imunoistoquímico e da função lisossomal na miosite por corpos de inclusão [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina; 2016.

33. Weihl C. Sporadic inclusion body myositis and other rimmed vacuoloar myopathies. Continuum (Minneap Minn) 2019;25(6):1586–1598.

34. Gang Q, Bettencourt C, Machado PM, *et al*. Rare variants in SQSTM1 and VCP genes and risk of sporadic inclusion body myositis. Neurobiol Aging. 2016;47:218.e1-218.e9.

35. Weihl CC, Baloh RH, Lee Y, *et al*. Targeted sequencing and identification of genetic variants in sporadic inclusion body myositis. Neuromuscul Disord. 2015;25(4):289-296.

36. Lucchini M, Maggi L, Pegoraro E, *et al*. Anti-cN1A Antibodies Are Associated with More Severe Dysphagia in Sporadic Inclusion Body Myositis. Cells. 2021;10(5):1146.

37. Amato AA, Hanna MG, Machado PM, *et al*. Efficacy and Safety of Bimagrumab in Sporadic Inclusion Body Myositis: Long-term Extension of RESILIENT. Neurology. 2021;96(12):e1595-e1607.

38. Katzberg HD, Kassardjian CD. Toxic and Endocrine Myopathies. Continuum (Minneap Minn). 2016;22:1815-1828.

39. Lindboe CF, Torvik A. The effects of ageing, cachexia and neoplasms on striated muscle. Quantitative histological and histochemical observations on an autopsy material. Acta Neuropathol. 1982;57(2-3):85-92.

40. Ferraz AP, José FF. Paraneoplastic necrotizing myopathy-a case report. Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2017;57(1):82-84.

41. Rubio Solís D, Sánchez García S, López Valcarcel M, Costilla García S. Carcinomatous myositis secondary to gastric cancer. Med Clin (Barc). 2018;150(5):e9.

42. Tiniakou E, Mammen AL. Idiopathic Inflammatory Myopathies and Malignancy: a Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2017;52(1):20-33.

43. Vu HJ, Pham D, Makary R, Nguyen T, Shuja S. Paraneoplastic necrotizing myopathy presenting as severe muscle weakness in a patient with small-cell lung cancer: successful response to chemoradiation therapy. Clin Adv Hematol Oncol. 2011;9(7):557-566.

44. Thangarajh M. The Dystrophinopathies. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(6):1619-1639.

45. Morales JA, Mahajan K. Dystrophinopathies. 2020. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

46. Kamdar F, Garry DJ. Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2016;67(21):2533-2546.

47. Ishizaki M, Kobayashi M, Adachi K, Matsumura T, Kimura E. Female dystrophinopathy: Review of current literature. Neuromuscul Disord. 2018;28(7):572-581.

48. Bockhorst J, Wicklund M. Limb Girdle Muscular Dystrophies. Neurol Clin. 2020;38(3):493-504.

49. Wicklund MP. The Limb-Girdle Muscular Dystrophies. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(6):1599-1618.

50. Wang S, Peng D. Cardiac Involvement in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy and Related Management Strategies. Int Heart J. 2019;60(1):12-18.

51. Muchir A, Worman HJ. Emery-Dreifuss muscular dystrophy: focal point nuclear envelope. Curr Opin Neurol. 2019;32(5):728-734.

52. Heller SA, Shih R, Kalra R, Kang PB. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Muscle Nerve. 2020;61(4):436-448.

53. Wagner KR. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophies. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(6):1662-1681.

54. Fecek C, Emmady PD. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. 2021. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021.

55. Cohen J, DeSimone A, Lek M, Lek A. Therapeutic Approaches in Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. Trends Mol Med. 2021;27(2):123-137.

56. Johnson NE. Myotonic Muscular Dystrophies. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(6):1682-1695.

57. Salguero-Bodes R, Ruiz-Curiel A, Palomino-Doza J, Valverde-Gómez M, Domínguez-González C, Arribas-Ynsaurriaga F. Cardiovascular effects of mexiletine for treatment of myotonia in myotonic dystrophy type 1. Rev Esp Cardiol. 2021;74(11):986-987.

58. Datta N, Ghosh PS. Update on Muscular Dystrophies with Focus on Novel Treatments and Biomarkers. Curr Neurol Neurosci Rep. 2020;20(6):14.

59. LoRusso S, Weiner B, Arnold WD. Myotonic Dystrophies: Targeting Therapies for Multisystem Disease. Neurotherapeutics. 2018;15(4):872-884.

60. Crudele JM, Chamberlain JS. AAV-based gene therapies for the muscular dystrophies. Hum Mol Genet. 2019;28(R1):R102-R107.

61. Butterfield RJ. Congenital Muscular Dystrophy and Congenital Myopathy. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(6):1640-1661.

62. Sansone VA. Episodic Muscle Disorders. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(6):1696-1711.

63. Cohen BH. Mitochondrial and Metabolic Myopathies. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(6):1732-1766.

64. Tarnopolsky MA. Metabolic Myopathies. Continuum (Minneap Minn). 2016;22(6):1829-1851.

65. Lilleker JB, Keh YS, Roncaroli F, Sharma R, Roberts M. Metabolic myopathies: a practical approach. Pract Neurol. 2018;18(1):14-26.

66. Kley RA, Leber Y, Schrank B, *et al*. FLNC-Associated Myofibrillar Myopathy: New Clinical, Functional, and Proteomic Data. Neurol Genet. 2021;7(3):e590.

67. Felice KJ. Distal Myopathies. Neurol Clin. 2020;38(3):637-659.

68. Selcen D. Myofibrillar myopathies. Neuromuscul Disord. 2011;21(3):161-171.

69. Verdonschot JAJ, Vanhoutte EK, Claes GRF, *et al*. A mutation update for the FLNC gene in myopathies and cardiomyopathies. Hum Mutat. 2020;41(6):1091-1111.

# PARTE 7
# DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO

# CAPÍTULO 32

## DOENÇA DE PARKINSON

**Hélio A. Ghizoni Teive**

### INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurodegenerativa, progressiva, de causa ainda idiopática, que é considerada a segunda doença neurogenerativa mais comum no mundo, após a doença de Alzheimer[1-3]. Tem uma incidência estimada entre 4,9 a 26 casos por 100.000, e uma prevalência de 102 a 190 casos por 100.00, acometendo cerca de 2% das pessoas com idade superior a 65 anos[1-7]. Do ponto de vista histórico, a DP foi descrita em 1817, portanto há mais de 200 anos, por James Parkinson (1755-1824), um apotecário inglês que ficou famoso mundialmente, após a publicação de uma monografia clássica intitulada "*An Essay on the Skaking Palsy*"[8,9]. (Figura 1) Coube ao Professor Jean-Martin Charcot (Figura 2)

AN

ESSAY

ON THE

SHAKING PALSY.

BY

*JAMES PARKINSON,*

MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS.

*LONDON:*

FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,

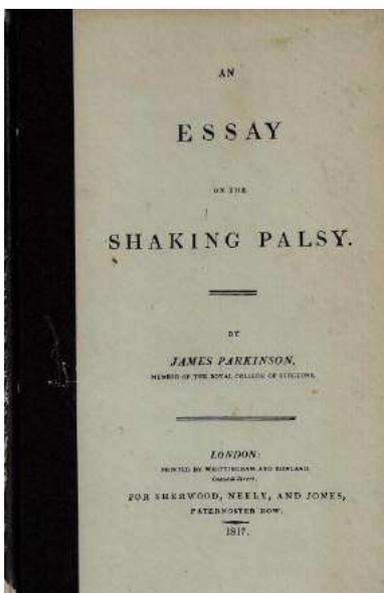
PATERNOSTER ROW.

1817.

Figura 1: James Parkinson – "An essay on the shaking palsy" (1817).

Fonte: Acervo pessoal do autor, 2021.

Figura 2: Professor Jean-Martin Charcot (1825-1893).

Fonte: Acervo pessoal do autor, 2021.

Considerado o pai da neurologia moderna, a melhor definição do quadro clínico bem como do primeiro tratamento para a DP, com uso de uma medicação anticolinérgica[10,11]. A Tabela 1 mostra as principais contribuições científicas do Professor Charcot no estudo da DP. Em 2017, Li e Le, e também Przedborski, publicaram dois artigos importantes, em que enfatizaram as principais contribuições na pesquisa sobre a DP, nos 200 anos de história desde a sua descrição por James Parkinson, em 1817[12,13]. Excetuando-se as contribuições de Parkinson e de Charcot, já descritas previamente, pode-se ressaltar a contribuição de Édouard Brissaud, discípulo de Charcot, que no ano de 1899 sugeriu que a DP estaria relacionada com dano da substância negra[12,13]. Já em 1912, Fredrerik

Lewy descobriu a presença de corpos de inclusão citoplasmática na substância negra, que seriam posteriormente denominadas de corpos de Lewy, por Konstantin Tretiakoff, em 1919[12,13]. No ano de 1958, Arvid Carlson fez a primeira desmonstração da ação da dopamina no cérebro, como um neurotransmissor. No ano seguinte, em 1960, Oleh Hornykiewicz descobriu a redução dos níveis da dopamina ao nível do corpo estriado dos pacientes com DP[12,13]. Depois desta descoberta ele sugeriu ao seu colega Walther Birkmayer o uso de levodopa em pacientes com DP. Estratégia esta que também foi utilizada por outros como George Cotzias e Melvin Yahr[12,13]. Posteriormente, no de 1961, a levodopa foi utilizada com eficácia no tratamento da DP por André Barbeau. No ano de 1967, George Cotzias utilizou pela primeira a combinação de levodopa associada com um inibidor da dopa-descarboxilase periférica, com melhora da eficácia do tratamento da DP[12,13]. Neste mesmo ano de 1967, Melvin Yahr e Margareth Hoehn, estabeleceram os estágios evolutivos da DP (H & Y – I a V)[12-14]. Nos anos de 1970 e 1974, George Cotzias e Donald Calne realizaram estudos com uso, pela primeira vez, de apomorfina e de bromocriptina (um agonista dopaminérgico), respectivamente, no tratamento de pacientes com DP[12,13]. No início dos anos 80, William Langston e Irwin Kopin encontraram uma causa da DP, relacionada com o meio ambiente (intoxicação pelo MPTP), com a descrição de quadros de parkinsonismo em jovens estudantes universitários viciados em drogas[12,13]. No ano de 1997, foi realizada por Spillantini e colegas a identificação das principais proteínas que compõem os corpos de Lewy, sendo a α-sinucleína a mais importante.[12,13] Ainda em 1997, Mihael Polymeropoulos descobriu os primeiros casos de DP em famílias oriundas da Itália, relacionadas com a presença de mutações genéticas (o gene da α-sinucleína, definido como SNCA ou PARK 1)[12,13]. Outro marco importante no tratamento da DP, surgiu no ano de 1987, quando Alim-Louis Benabid introduziu o tratamento neurocirúrgico, com a estimulação cerebral profunda (DBS)[12,13]. No ano de 2003, Heiko Braak *et al*. formularam uma nova hipótese etiopatogênica da DP, com a publicação de um estudo de necrópsia em que os autores identificaram os estágios patológicos evolutivos da DP, caracterizando o acometimento inicial do nervo vago, da medula oblonga e da ponte, antes do acometimento do mesencéfalo/substância negra (estágios de I a VI)[12,13,15]. Esta descoberta permitiu a definição dos chamados sinais pré-motores da DP, como a hiposmia, a obstipação, o distúrbio comportamental do sono REM e a depressão (conhecidos como sinais preditivos da DP)[15,16]. Finalmente, nos anos de 2014 e 2016, foram publicados vários estudos, como os de Guo e de Mao, enfatizando uma nova hipótese de transmissão da DP, com um mecanismo transmissão da proteína α-sinucleína via célula-célula, de forma semelhante ao que ocorre nas doenças priônicas[12,13]. Desde então, o eixo intestino-cerebral (com a detecção precoce da presença da proteína α-sinucleína no sistema nervoso entérico) tem sido aventado como o principal sistema relacionado com a etiopatogenia da DP[12,13,17-19] (Tabela 2). Por fim, deve-se lembrar também de importantes contribuições clínicas dos professores C. David Marsden, já falecido, um dos neurocientistas mais produtivos do século XX, e do Professor Andrew J. Lees, outro neurocientista de destaque mundial, ambos do *National Hospital for Neurology and Neurosurgery*, e do *University College of London*, em Londres, da Inglaterra, no Reino Unido[20-23]. O professor Marsden contribuiu de forma significativa com as pesquisas relacionadas à etiopatogenia da DP, em particular, com estudos sobre estresse oxidativo, defeitos no complexo 1 da mitocôndria, e estudos bioquímicos, além da sua participação na criação do banco de cérebro de Londres[20,22,23]. Já o professor Lees foi considerado recentemente como o pesquisador da área de distúrbios do movimento, com maior número de citações de artigos relevantes relacionados com a DP[21-23]. Lees tem inúmeras importantes contribuições no conhecimento da DP, em particular os estudos com o banco de cérebro de Londres, e as correlações clínico-patológicas, que definiram de forma mais adequada a evolução natural da doença[21].

| 1- Sugestão do nome “doença de Parkinson” |
|---|
| 2- Definição e caracterização do tremor como sinal cardeal da DP |
| 3- Diagnóstico diferencial do tremor da DP, do tremor senil (tremor essencial) e da esclerose múltipla |
| 4- O tremor da DP não costuma acometer a cabeça |
| 5- Descrição da instabilidade postural da DP (“Pull test”) |
| 6- Presença de micrografia |
| 7- Definição da disartria e da hipofonia |
| 8- Descrição da rigidez muscular |
| 9- Definição da bradicinesia |
| 10- Definição da ausência de fraqueza muscular |
| 11- Definição da presença de disfunção cognitiva |
| 12- Primeiro tratamento medicamentoso (Uso de alcaloides de beladona/hioscinamida (uma medicação anti-colinérgica) |

Tabela 1: Principais contribuições de Charcot na DP.

Fonte: Adaptado de Goetz, 1986[10].

| **Autor** | **Ano** | **Contribuição** |
|---|---|---|
| James Parkinson | 1817 | Monografia clássica sobre a DP |
| Jean-Martin Charcot | 1872 | Descrição dos sinais clínicos da DP |
| Édouard Brissaud | 1899 | Sugestão do envolvimento da SN na DP |
| Frederik Lewy | 1912 | Corpúsculos de inclusão na SN |
| Konstantin Tretiakoff | 1919 | Definição dos corpos de Lewy na SN |
| Arvid Carlsson | 1958 | Estudos sobre a dopamina cerebral |
| Oleh Hornykiewicz | 1960 | Níveis reduzidos de dopamina no estriado |
| André Barbeau | 1967 | Uso de levodopa em pacientes com DP |
| George Cotzias | 1967 | Uso de levodopa em combinação com inibidor da dopa-descarboxilase periférica |
| Melvin Yahr & Margareth Hoehn | 1967 | Estadiamento da DP |
| Alim-Louis Benabid | 1987 | Uso de DBS na DP |
| Wiliam Langston *et al.* | 1983 | Relação da DP e uso de drogas (MPTP) |
| Spillantini *et al.* | 1997 | Descoberta da α-sinucleína nos corpos de Lewy |
| Mihael Polymeropoulos | 1997 | Descoberta do primeiro gene da DP (SNCA) |
| Heiko Braak | 2003 | Estágios neuropatológicos da DP |
| Guo *et al.* | 2014 | Hipótese priônica da DP |
| Mao *et al.* | 2016 | Hipótese priônica da DP |
| Vários autores | 2017-2020 | Eixo intestino-cerebral na origem da DP |

Tabela 2: Principais contribuições no estudo da DP nos séculos XIX, XX e XXI.

DP = doença de Parkinson; SN = substância negra.

Fonte: Adaptado de Teive, 1998 [11]; e, Li e Le, 2017[12].

Na atualidade, a DP é considerada uma enfermidade multisistêmica, com comprometimento de vários sistemas monoaminérgicos (dopaminérgico, noradrenérgico, colinérgico e serotoninérgico)[1-7]. A ideia prévia de que a etiopatogenia da DP estaria relacionada somente com a perda neuronal progressiva da parte compacta da substância negra do mesencéfalo, com o subsequente déficit dopaminérgico, e a disfunção nigro-estriatal, levando ao aparecimento dos clássicos sinais motores, bradicinesia, rigidez muscular, tremor de repouso e, posteriormente, instabilidade postural, tem se modificado substancialmente[1-6]. Na atualidade, pode-se correlacionar a evolução da DP, com o seu cortejo sintomático clássico, incluindo também os chamados sinais e sintomas não-motores, com os estágios neuropatológicos propostos, em 2003, por Braak *et al*[15]. Estes autores definiram em um estudo neuro-patológico bem delineado, que a DP apresenta seis estágios evolutivos, com início da enfermidade ao nível da medula oblonga (núcleo motor dorsal do nervo vago) e, também, do bulbo olfatório, e posterior difusão para a ponte (estágio 2), mesencéfalo (estágio 3) até acometer as áreas corticais (estágios 4, 5, e 6)[3]. De acordo com o estudo de Braak *et al*., a DP, com o seu marcador neuropatológico definido como uma sinucleinopatia, acometeria vários sistemas mono-aminérgicos, incluindo assim os sistemas noradrenérgico (com o aparecimento do distúrbio comportamental do sono REM), serotoninérgico (depressão), dopaminérgico (síndrome rígido-acinética) e também colinérgico (disfunção cognitiva)[15,16]. Em relação ao processo etiopatogênico da DP, várias considerações devem ser feitas, com ênfase as possíveis etiologias, incluindo fatores genéticos e ambientais, bem como as novas propostas relacionadas com o processo patogênico da enfermidade[16-19,24].

Nos últimos anos, vários *loci* foram descobertos e diferentes genes foram clonados em famílias com DP. Estes *loci* foram definidos como Park 1 (gene SNCA) sendo que os principais genes mais importantes são conhecidos como α-sinucleína (Park 1), Parkin (Park 2), que na verdade é uma ligase do sistema da ubiquitina, Ubiquitina C-terminal hidrolase-UCH (Park 5), Pink1 (Park 6), DJ-1 (Park 7) e LRRK2 (Park 8). Uma característica comum a todos estes genes é que de uma forma geral, a maioria dos genes estão relacionados com o sistema proteosomal-ubiquitina e desta forma envolvidos com o processo etiopatogênico da DP[25-43].

A primeira mutação descrita, a da α-sinucleína é de ocorrência extrememente rara, encontrada em poucas famílias da Itália e Grécia, tendo sido pesquisada em outros países, inclusive no Brasil, com resultados negativos[43-45].

Do ponto de vista epidemiológico, a mutação Park 2 ou Parkin é a mais importante tendo sido encontrada em cerca de 49 % dos pacientes com Parkinsonismo de início precoce (com início antes dos 45 anos) e em 77% dos pacientes com início antes dos 20 anos (parkinsonismo juvenil)[25-28]. Periquet *et al*. avaliaram a presença da mutação parkin em pacientes com parkinsonismo de início precoce, casos isolados, e encontrou uma frequência de 15 %[27].

Outra característica clínica importante nos pacientes portadores da mutação parkin é a ocorrência de fenótipos diferentes, com a presença de hiperreflexia, distonia no início do quadro, apresentação simétrica, além de fenótipos atípicos como, por exemplo, a presença de tremor ortostático e ataxia cebebelar[26-29].

As formas monogênicas, com herança autossômica recessiva, como a Park 6 e a Park 7, representam formas muito raras de DP, enquanto que a mutação LRRK2 (Park 8) representa uma forma mais comum de DP, com herança autossômica dominante ou esporádica (recessiva), descrita com grande frequência em judeus asquenazi e árabes do norte da África[46]. Mais recentemente, novas mutações genéticas foram encontradas em pacientes com DP, como a mutação do gene GBA, que causa a doença de Gaucher, e a mutação VPS35, definida como Park17[43] (Tabela 3).

| Gene | Herança | Início da doença |
|---|---|---|
| PARK1/PARK4 - SNCA | Autossômica dominante | Precoce |
| PARK 2- PARKIN | Autossômica recessiva | Precoce ou Juvenil |
| PARK 6 – PINK 1 | Autossômica recessiva | Precoce ou Juvenil |
| PARK 7 – DJ1 | Autossômica recessiva | Precoce ou Juvenil |
| PARK 8 – LRRK2 | Autossômica dominante/recessiva | Tardio |
| PARK 17 – VPS35 | Autossômica dominante | Precoce |
| GBA | Autossômica dominante | Precoce |

Tabela 3: Genética da doença de Parkinson – formas monogênicas.

Fonte: Adaptado de Lohmann *et al.*, 2009 [41].

Em relação aos fatores ambientais envolvidos na gênese da DP, estão relacionadas o hábito de beber água de poço, residir em área rural, a exposição a toxinas ambientais, incluindo herbicidas e pesticidas, além de exposição ao paraquat, manganês, rotenone, MPP+, MPTP, entre outros[19,24]. Uma associação de fatores genéticos de predisposição a DP, com a participação de toxinas ambientais, tem sido considerada na atualidade como o mecanismo etiopatogênico mais provável na DP[19,24]. Nesta hipótese, os fatores genéticos e os ambientais podem convergir para o sistema imune, desencadeando um processo inflamatório[24]. Pode-se acrescentar ainda no complexo processo etiopatogênico da DP, as disfunções mitocondriais, com presença de estresse oxidativo, a presença de inflamação e de agregação de proteínas. Mais recentemente, tem sido extensamente estudado o papel do intestino na origem da DP[16-19]. Vários estudos publicados nos últimos anos, têm confirmado a presença de lesões do sistema nervoso entérico, previamente ao acometimento do sistema nervoso central, corroborando a hipótese de Braak *et al*[15,16]. Estes estudos demonstram a presença de corpúsculos de Lewy, contendo proteínas agregadas, em particular a α-sinucleína, em biópsias do intestino e do estômago, sugerindo que um patógeno ambiental possa dar início ao processo neurodegenerativo na região do intestino, com migração ao sistema nervoso central, através do nervo vago[18,19]. Este possível patógeno teria uma disseminação peculiar, tipo célula por célula, como ocorre com os príons, sugerindo que a DP seria uma forma de doença priônica[47].

Do ponto de vista neuropatológico, existe a presença dos chamados corpos de Lewy, que são corpos de inclusão intra-citoplasmáticos existentes nos neurônios dopaminérgicos da substância negra do mesencéfalo, bem como em outros sistemas neuronais[1-6,15,16,48]. Os corpos de Lewy, na verdade, contêm proteínas agregadas ubiquitinadas que são formados em decorrência da presença de estresse proteolítico associado a disfunção do sistema proteosomal-ubiquitina. Dentre as principais proteínas que compõem o copúsculo de Lewy está a α-sinucleína. Desta forma, a DP está enquadrada no grupo das doenças neurodegenerativas conhecidas como sinucleinopatias[1-6,15,16,48]. A disfunção do sistema proteosomal-ubiquitina em eliminar proteínas anormais provoca a acumulação e agregação de proteínas citotóxicas que estarão envolvidas no processo etiopatogênico da DPI[1-6,15,16,24,25,47].

Utilizando-se destes novos conhecimentos, ainda não totalmente aceitos e por vezes muito criticados, pode-se fazer uma correlação entre os estágios neuropatológicos evolutivos da DP, definidos por Braak *et al.* e as manifestações clínicas, agora definidas como motoras e não motoras[15,16,49]. Os sinais motores são utilizados para a avaliação dos pacientes com DP através da escala de estadiamento de Hoehn-Yahr (HY)[14,50]. O estágio I da escala de HY define que a doença é unilateral, o estágio II = doença bilateral leve; estágio III; doença bilateral com comprometimento inicial da postura; estágio IV; doença grave, necessitando de muita ajuda; e o estágio V; paciente preso ao leito ou em

cadeira de rodas, necessitando de ajuda total[14,50].

A DP pode ser classificada, de acordo com a idade de início, ou dependendo da forma de apresentação clínica, em diferentes subtipos, quais sejam: a) forma clássica, com início ao redor dos 60 anos; b) parkinsonismo de início precoce (abaixo de 45 anos); c) parkinsonismo juvenil (início abaixo dos 21 anos); d) parkinsonismo tremulante benigno (de início tardio); e) DP benigna; f) DP maligna; g) DP com instabilidade postural/distúrbio de marcha; h) DP forma rígido-acinética; e i) DP com tremor predominante[5,51].

## QUADRO CLÍNICO

Em primeiro lugar, existe uma série de sintomas, definidos como não motores, que podem preceder o início dos sintomas motores da DP. Alguns deles são chamados de sinais preditivos da DP, e incluem a presença de depressão, obstipação, hiposmia e o distúrbio comportamental do sono REM (um marcador de sinucleinopatias)[1-6,52-71]. A sequência de aparecimento e a evolução dos sinais não motores da DP encontra-se resumida na Figura 1.

Dentre os sinais motores da DP, destaca-se a presença de bradicinesia, também definida como hipocinesia/oligocinesia ou acinesia[69-72]. A *Movement Disorder Society* (MDS) define bradicinesia como lentidão de movimento e decremento na amplitude ou velocidade do movimento repetitivo[72]. Existem inúmeros sinais ou manobras que definem a presença de bradicinesia e, dentre eles, pode-se destacar: a bradifrenia, a redução da taxa de piscamento palpebral (em torno de 12/minuto, para um normal de 24), o facies com hipomímica, a boca entreaberta, por vezes com sialorreia, a disartria, com hipofonia, a micrografia, a redução dos movimentos automáticos dos membros superiores na marcha (*arm swing*), o teste do bater dos dedos continuadamente (*finger taps*), os movimentos das mãos (abrir e fechar rapidamente), os movimentos rápidos e alternados das mãos (pronação e supinaçâo), a agilidade das pernas (bater com o calcanhar no chão em sucessões rápidas), o levantar da cadeira, e a diminuição dos gestos de uma forma geral), entre outros[72]. Outro sinal de suma importância na DP é a presença do tremor. O tremor de repouso é caracterizado por ser de 4 a 6 Hz, com o membro em repouso, e que é suprimido durante o início do movimento. Trata-se de um tremor mais comumente nas mãos, predominantemente de repouso, com baixa frequência, tipo pronação-supinação[72]. Por vezes, existe um tremor de mãos, postural, re-emergente. O tremor ocorre em 70% dos pacientes com DP[72]. Associa-se, frequentemente, à presença de rigidez muscular, com ou sem a presença do sinal da roda denteada. A rigidez muscular, definida como a presença de movimento passivo lento das juntas maiores, com o paciente em posição relaxada e com o examinador manipulando os membros e o pescoço[72]. A rigidez muscular é melhor avaliada pelo movimento passivo das grandes articulações, estando o paciente sentado e relaxado. A rigidez muscular, também caracterizada como tipo "cano de chumbo", é definida como uma resistência, velocidade independente, ao movimento passivo, a qual pode estar ou não associada com a presença do fenômeno da roda denteada[72]. Um sinal mais tardio, é a presença de instabilidade postural, que é avaliada pelo *pull test*, descrito originalmente por Charcot, e que consiste na resposta ao deslocamento súbito para trás, puxando o paciente pelos ombros, com o mesmo ereto, de olhos abertos e os pés separados. Na resposta patológica, o paciente tem uma retropulsão, sem recuperação, com graus variados[72]. Outros sinais associados são a postura recurvada (postura simiesca), e a presença de bloqueio motor (ou *freezing*), principalmente nos estágios mais avançados da doença[69-72].

Com relação às manifestações não-motoras da DP, pode-se dividi-las didaticamente em: 1) sintomas neuro-psiquiátricos; 2) distúrbios do sono; 3) sinais e sintomas autonômicos; 4) sintomas gastrointestinais; 5) sintomas sensitivos; e 6) outros sintomas[52-68].

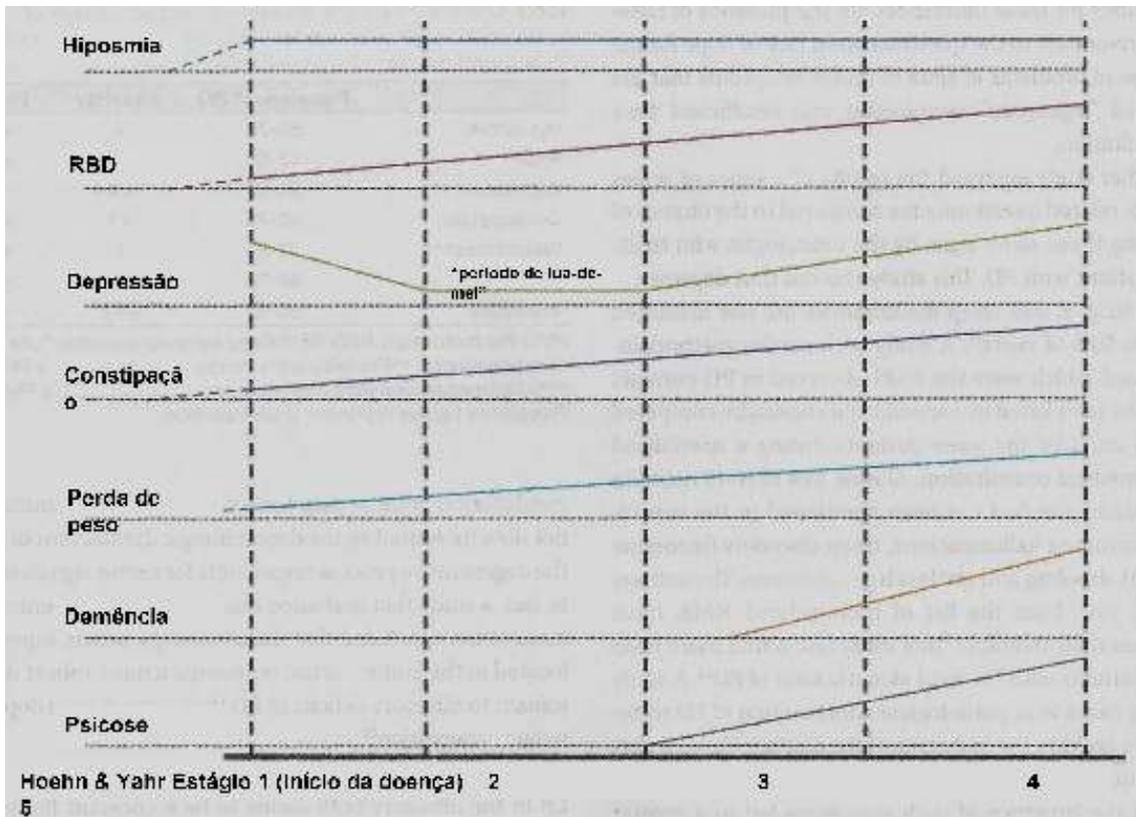



Figura 1: Progressão dos sinais não-motores através dos diferentes estágios da DP.

RBD: Distúrbio comportamental do sono REM.

Fonte: Adaptado de Hawkes, 2008[57].

As manifestações neuropsiquiátricas mais comuns da DP são, depressão, apatia, anedonia, ansiedade (incluindo crises de pânico), distúrbio de atenção, comportamento obsessivo-compulsivo, demência (que pode ocorrer em cerca de 30% dos casos), episódios de confusão mental (*delirium*), delírio e alucinações[52-68].

Dentre os vários distúrbios do sono, destacam-se o distúrbio comportamental do sono-REM, a síndrome das pernas inquietas e os movimentos periódicos dos membros, a insônia, a sonolência excessiva diurna, e a síndrome de apneia do sono[52-68].

A disfunção autonômica da DP pode-se manifestar com o aparecimento de urgência/incontinência urinária, hipotensão arterial ortostática, disfunção sexual (incluindo disfunção erétil) e a hiperidrose[52-67].

Na esfera gastrointestinal, sobressaem-se na DP os sintomas de sialorreia, disgeusia, disfagia, náuseas, obstipação intestinal e, também, incontinência fecal[52-67].

Os sintomas sensitivos mais comuns são dor (que leva o paciente com DP, no início da doença, muitas vezes, a consultas com ortopedistas e reumatologistas), as parestesias e a hiposmia (este, um dos sintomas mais precoces da DP, vide estágio 1 de Braak *et al.*)[52-67].

Por fim, uma série de outros sintomas não motores acometem os pacientes com DP, quais sejam, queixas de fadiga, diplopia, seborreia e, também, perda de peso[52-67].

## DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE PARKINSON

No ano de 2015, um grupo de *experts* em DP da MDS publicou um artigo definindo os novos critérios clínicos para o diagnóstico da DP[72]. Foram definidos critérios de exclusão absoluta (como a presença de sinais cerebelares evidentes, a presença de paralisia da mirada vertical supranuclear, a presença de afasia ou demência, a presença de parkinsonismo predominante em membros inferiores, o uso prévio de drogas bloqueadoras de receptores dopaminérgicos ou depletoras de dopamina, a ausência de reposta terapêutica ao uso de altas doses de levodopa, presença de sinais de perda sensitiva cortical, exames de neuroimagem funcional do sistema dopaminérgico pré-sináptico normal, entre outros), as chamadas *red flags* (como, por exemplo, a rápida progressão do distúrbio de marcha, a completa falta de progressão dos sintomas e sinais motores, a presença de disfunção bulbar precoce, a disfunção respiratória inspiratória/estridor, a disfunção autonômica acentuada e precoce, quedas precoces recorrentes, presença de anterocolo desproporcionado, presença de sinais piramidais, e quadro de parkinsonismo simétrico, entre outros sinais), que sempre sinalizam para o diagnóstico diferencial com formas de parkinsonismo atípico) e os critérios de suporte para o diagnóstico da DP[72]. Dentre os critérios de suporte para o diagnóstico da DP estão: a resposta clara e objetiva ao uso de dopaminérgicas, o aparecimento posterior de flutuações motoras e de discinesias, e a presença de resultados positivos em testes auxiliares, como a detecção de hiposmia, e a documentação de desinervação cardíaca através do exame de cintilografia com uso de meta-iodo-benzilguanidina[72]. Foram delineados ainda dois níveis de certeza: a DP clinicamente estabelecida, e a DP provável. Os critérios diagnósticos para a DP estabelecem a ausência absoluta dos critérios de exclusão, a presença de no mínimo dois critérios suportivos e a exclusão das chamadas *red flags*[72]. Seguindo as determinações deste novo critério diagnóstico, existe a necessidade, em primeiro lugar, da definição do quadro de parkinsonismo, o qual tem por base a presença fundamental de bradicinesia, associada com um segundo sinal que pode ser rigidez muscular ou tremor de repouso. A instabilidade postural é considerada um sinal de aparecimento mais tardio. A presença de parkinsonismo, de forma assimétrica, com boa resposta, nos primeiros 3 anos da doença com o uso

de levodopa (na dose mínima de ao menos 450 mg ao dia) sugere o diagnóstico de DP. Pode-se associar ainda a estes dados a presença de flutuações motoras (tipos *wearing off* e *on-off*) e de discinesias, após 3 a 5 anos de tratamento com levodopa[72]. Obviamente que o diagnóstico de DP exclui a presença das chamadas *red flags* que sugerem o diagnóstico de parkinsonismo atípico, quais sejam, demência precoce, disautonomia precoce, presença de oftalmoplegia, ataxia cerebelar, sinais piramidais, neuropatia periférica, distonia, mioclonia, apraxia, bem como a presença dos distúrbios sensitivos corticais[72]. Os principais diagnósticos diferenciais da DP, são os chamados parkinsonismos atípicos, como a paralisia supranuclear progressiva (PSP), a atrofia de múltiplos sistemas (AMS-tipo P), a demência associada com corpos de Lewy e a degeneração córtico-basal, além de formas de parkinsonismo heredo-degenerativo (como a doença de Wilson, a doença de Huntington, a doença de Niemann-Pick, além de formas de ataxias espinocerebelares (SCAs), como a doença de Machado-Joseph), além das formas de parkinsonismo secundário[69]. Dentre os quadros de parkinsonismo secundário, deve-se lembrar dos parkinsonismo secundário ao uso de drogas, como os neurolépticos típicos (haloperidol, risperidona e olanzapina), as drogas bloqueadoras de cálcio (flunarizina, cinarizina, nifedipina e anlodipina), bem como ao uso de metoclopramida e bromoprida. Outras formas de parkinsonismo secundário, estão o parkinsonismo vascular e quadros de hidrocefalia, entre outros. Por fim, não se pode esquecer o diagnóstico diferencial entre DP e o tremor essencial[69-73]. Dentre os exames complementares que podem auxiliar no diagnóstico do parkinsonismo, estão o exame de ultrassom transcraniano (com o sinal de hiper-ecogenicidade da substância negra do mesencéfalo), a ressonância magnética do encéfalo (com a ausência do sinal da cauda da andorinha no mesencéfalo) e a cintilografia cerebral (SPECT, com uso de Trodat) com a detecção do déficit de transporte dopaminérgico pré-sináptico. Deve-se lembrar que são sinais de parkinsonismo, mas não exclusivos da DP. Outro exame complementar que pode ser usado na investigação dos quadros de parkinsonismo típico e atípicos está a cintilografia miocárdica, com uso de metaiodobenzilguanidina, que pode demonstrar sinais de desinervação pré-sináptica nos casos de DP[62,63,72].

## TRATAMENTO

O tratamento da DP vai depender de uma forma geral de vários fatores, quais sejam, idade do paciente, grau de incapacidade motora, estado cognitivo, e por fim dos riscos e benefícios da medicação escolhida[74,75]. Na atualidade, o tratamento dos sintomas e sinais motores da DP, a maior parte deles de origem dopaminérgica, tem como opções terapêuticas o uso de inibidores da MAO tipo B (monoamino oxidase), como a rasagilina e a selegelina, os agonistas dopaminérgicos (como o pramipexol, e o rotigotine, sendo que o ropinirol e o piribedil não estão disponíveis no Brasil), a levodopa (nas associações com benserazida e com carbidopa, na forma standard e na forma de liberação prolongada, ou ainda na forma de liberação dupla e dispersível), os inibidores da COMT (catecol-orto-metil transferase), como o entacapone, também utilizado na tríplice combinação, com levodopa e carbidopa, o tolcapone, além do uso de amantadina. O uso de drogas anticolinérgicas deve ser utilizado somente em casos especiais, e na atualidade são de pouca utilidade, principalmente após as publicações de vários estudos correlacionando o uso de drogas anticolinérgicas e o aumento de placas de amiloide e aumento de disfunção cognitiva nos pacientes com DP [1-6,74-82] (Tabela 4).

No último ano, tivemos a aprovação em países da Europa e América do Norte de novos medicamentos, como a levodopa na forma de *spray* (para uso de emergência), da istradefilina (uma droga com ação em receptores da adenosina 2A), uma apresentação de apomorfina sublingual (na forma de um pequeno filme para uso sublingual), além de drogas com ação inibidora da MAO B e

ação anti-glutamatérgica (safinamida), que deve ser lançada neste ano no Brasil, e uma nova droga com ação de inibição da COMT (opicapone), em dose única diária (Tabela 5).

De uma forma geral, o tratamento da DP pode ser dividido didaticamente, no tratamento da fase inicial (os primeiros 3 a 5 anos), a fase intermediária (do sexto ao décimo ano) e da fase avançada (após 11 anos). Existe um consenso de que na fase inicial, particularmente em pacientes com idade abaixo de 60 anos, com grau de incapacitação baixo, pode-se optar pelo uso de drogas inibidoras da MAO-B, como a rasagilina, e de agonistas dopaminérgicos (como o pramipexol e a rotigotina). Da mesma forma, pode-se fazer o uso de levodopa, em doses baixas (abaixo de 450 mg ao dia). Na fase intermedíária, torna-se obrigatório o uso de levodopa, em combinação com inibidores da MAO-B, de agonistas dopaminérgicos, de inibidores da COMT (como o entacapone), além do uso de amantadina, para o tratamento das flutuações motoras (*on-off* e *wearing off*) e das discinesias. Na fase avançada, além dos medicamentos já citados, utilizam-se outras formas de levodopa (com liberação lenta, combinada com a *standard*, além da forma dispersível), com diferentes associações de medicamentos. Nesta fase faz-se necessário o tratamento dos diferentes sintomas não motores, com o tratamento da disautonomia, dos distúrbios do sono, da disfunção cognitiva e o tratamento dos distúrbios psiquiátricos, além das comorbidades comuns nos pacientes com DP, em fase avançada (hipertensão arterial sistêmica, hipotireoidismo, síndromes dispépticas, osteoartrose, dislipidemias, etc) [74-82] (Tabela 6). Dentre os principais efeitos colaterais da terapia dopaminérgica, deve-se lembrar dos quadros dispépticos, hipotensão arterial postural, sintomas neuro-psiquiátricos (alucinações visuais e confusão mental), sonolência, além dos distúrbios do controle do impulso (hipersexualidade, comprar e comer, compulsivamente, etc), e da síndrome da desregulação dopaminérgica, ou síndrome de Lees[74,75,83-86].

O tratamento neurocirúrgico pode ser utilizado nas fases intermediária e avançada (com restrições aos pacientes com demência, por exemplo), com diferentes métodos, como os ablativos (palidotomia e muito raramente talamotomia, hoje em desuso), além da estimulação cerebral profunda – DBS – (no núcleo sub-talâmico ou no globo pálido), dependendo da apresentação clínica e das complicações motoras. Mais recentemente uma nova técnica de tratamento não cirúrgico tem sido utilizada em pacientes com DP, principalmente idosos, a chamada FUS (*Focused-Ultra Sound)*[87,88].

O caso clínico descrito abaixo ilustra um caso de DP com sinais motores e não motores.

Paciente masculino, de 62 anos de idade, procura atendimento neurológico por apresentar queixas, com 3 anos de evolução, com micrografia, falta de destreza da mão direita, dor em ombro direito, apatia, desânimo, fadiga. Referia uso de sertralina 75 mg ao dia e várias consultas prévias, com clínico geral, ortopedista, e geriatra, com exames sanguíneos de rotina, RX de ombro direito, RM do crânio, coluna cervical, todos com resultados normais. Entre outras queixas, havia ainda perda do olfato, obstipação intestinal e a esposa declarava que o sono do paciente tinha se tornado, já há alguns anos, muito agitado, com sonhos intensos, associados com gritos, movimentos excessivos, inclusive com agressão física à esposa. O exame neurológico revelou a presença de bradicinesia em dimídio direito, particularmente no membro superior direito, associado com rigidez muscular e sinal da roda denteada. O paciente diagnosticado com parkinsonismo, e estádio de Hoehn-Yahr = 1, e após uso da tríplice combinação levodopa-carbidopa-entacapona, na dose de 50 mg, três vezes ao dia, ocorreu boa melhora clínica.

O relato de caso acima apresentado demonstra que os sinais não-motores da DP, muitas vezes são negligenciados, e que os sinais motores, quando leves, e sem a presença de tremor, podem ter maior dificuldade em serem reconhecidos.

Deve-se ressaltar ainda que os sintomas e sinais não motores da DP estão, na maior parte,

**Fase inicial**:
IMAO-B
Agonistas Dopaminérgicos
Levodopa

**Fase intermediária**:
Levodopa
IMAO-B + Agonistas Dopaminérgicos + ICOMT + Amantadina

**Fase avançada**:
Polifarmácia
Tratamento das flutuações e discinesias
Tratamento da disautonomia
Tratamento dos distúrbios do sono
Tratamento da disfunção cognitiva
Tratamento dos distúrbios psiquiátricos

Tabela 4: Tratamento da DP, de acordo com as suas fases de evolução.

Fonte: O autor, 2021.

1. inibidores da MAO-B: selegelina, rasagilina, safinamida
2. agonistas dopaminérgicos: pramipexol (standard ou SR), ropinirol (standard ou SR), rotigotina (patch), apomorfina (SC)
3. levodopa associada com benserazida, ou com carbidopa, com apresentação standard, com liberação prolongada ou dispersível
4. inibidores da COMT (entacapone e opicapone)
5. antagonistas dos receptores NMDA (amantadina)
6. tratamento neurocirúrgico ablativo (palidotomia e talamotomia), estimulação cerebral profunda – DBS – (talâmico, palidal e núcleo sub-talâmico), FUS (*Focused Ultrasound* associado com RM)
7. outros: anticolinérgicos (casos especiais)

Tabela 5: Tratamento da DP (sintomas/sinais motores).

Fonte: O autor, 2021.

Medicações anti-depressivas
Medicações ansiolíticas
Drogas para os distúrbios do sono
Uso de domperidona
Uso de laxantes
Drogas para hipotensão postural
Drogas para incontinência urinária
Drogas para a disfunção erétil
Drogas anti-psicóticas (neurolépticos atípicos)
Drogas inibidoras da enzima acetil-colinesterase

Tabela 6: Tratamento dos sinais/sintomas não motores da DP.

Fonte: Os autores, 2021.

relacionados com disfunção de vários sistemas monoaminérgicos, não dopaminérgicos, e portanto, podem requerer a utilização de várias medicações, incluindo anti-depressivos, benzodiazepínicos, laxantes, medicamentos para controle da incontinência urinária e da hipotensão ortostática, fazendo com que o paciente utilize, de forma combinada, uma série de medicamentos, além do tratamento dopaminérgico padrão. Esta abordagem racional acima referida causa, com frequência, dificuldades para a aderência dos pacientes ao tratamento politerápico, causando assim piora da qualidade de vida dos pacientes com DP[1-6,74,75].

Torna-se crucial, desta forma que o médico neurologista, com experiência no atendimento de pacientes com DP, particularmente aqueles em fase avançada, tenha uma boa relação médico-paciente e um grande conhecimento das diversas complicações motoras da enfermidade (flutuações motoras e discinesias), bem como das diversas manifestações não motoras, acima explicitadas. Soma-se a isso ainda o fato de que a maioria dos pacientes com DP, em fase avançada, apresentam inúmeras comorbidades, tais como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, diabetes *mellitus*, osteoartrose, osteoporose, dispepsias (incluindo refluxo gastroesofágico e hérnia de hiato esofágico), entre outras, que necessitam de tratamento específico e por vezes podem provocar o aparecimento de interações medicamentosas devido a politerapia utilizada[74,75].

## CONCLUSÃO

A DP é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva, multi-sistêmica, com o comprometimento de vários sistemas monoaminérgicos, e com apresentações clínicas diversas, com sinais motores e não motores. Novos mecanismos etiopatogênicos estão sendo estudados na atualidade, com a discussão de diferentes fatores genéticos e ambientais, incluindo o papel do intestino na gênese da doença. Da mesma forma, novos tratamentos clínicos e neurocirúrgicos estão sendo utilizados, no sentido de melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DP.

## REFERÊNCIAS


1. Espay AJ, Lang AE. Parkinson Diseases in the 2020s and Beyond: Replacing Clinico-Pathologic Convergence With Systems Biology Divergence. J Parkinsons Dis. 2018;8(s1):S59-S64.

2. Kalia LV, Lang AE. Parkinson disease in 2015: Evolving basic, pathological and clinical concepts in PD. Nat Rev Neurol. 2016;12(2):65-66.

3. Lees AJ. The Parkinson's chimera. Neurology. 2009;72(2):S2-S11.

4. Marras C, Lang A. Changing concepts in Parkinson's disease. Moving beyond the decade of the brain. Neurology. 2008;70:1996-2003.

5. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. JAMA Neurol. 2014;71:499-504.

6. Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Parkinson disease: How reliable are prodromal indicators of Parkinson disease? Nat Rev Neurol. 2015;11:5-6.

7. Brooks DJ. The early diagnosis of Parkinson's disease. Ann Neurol. 1998;44:S10-S18.

8. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002;14(2):223-236.

9. Kempster PA, Hurwitz B, Lees AJ. A new look at James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy. Neurology. 2007;69:482-485.

10. Goetz CG. Charcot on Parkinson's disease. Mov Disord. 1986;1:27-32.

11.Teive HA. Charcot's contribution to Parkinson's disease. Arq Neuropsiquiatr. 1998;56:141-145.

12. Li S, Le W. Milestones of Parkinson's Disease research: 200 years of history and beyond. Neurosci Bull. 2017;33(5):598-602.

13. Przedborski S. The two-century journey of Parkinson's disease research. Nat Rev Neurosci. 2017;18:251-257.

14. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology. 1967;17(5):427-442.

15. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2003;24(2):197-211.

16. Braak H, Del TK. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. Neurology. 2008;70:1916-1925.

17. Grathwohl SA, Steiner JA, Britschgi M, Brundin P. Mind the gut: secretion of α-synuclein by enteric neurons. J Neurochem. 2013;125(4):487-490.

18. Borghammer P, Van Den Berge N. Brain-First versus Gut-First Parkinson's Disease: A Hypothesis. J Parkinsons Dis. 2019;9(s2):S281-S295.

19. Chao YX, Gulam MY, Chia NSJ, Feng L, Rotzchke O, Tan EK. Gut-brain axis: potential factors involved in the pathogenesis of Parkinson's disease. Front Neurol. 2020;11:849.

20. Teive HA, Zavala JA, Iwamoto FM, Sá D, Carraro H Jr, Werneck LC. As contribuições de Charcot e de Marsden para o desenvolvimento dos distúrbios do movimento nos séculos XIX e XX. Arq Neuropsiquiatr. 2001;59(3-A):633-636.

21. Teive HAG, Meira AT, Camargo CHF, Cardoso FEC. Tribute to Professor Andrew J. Lees. Arq Neuropsiquiatr. 2020;78(5):307-310.

22. Sorensen AA, Weedon D. Productivity and impact of the top 100 cited Parkinson's disease investigations since 1985. J Park Dis. 2011;1(1):3-13.

23. Ponce FA, Lozano A. The most cited Works in Parkinson's disease. Mov Disord. 2011;26(3):380-390.

24. Kline EM, Houser MC, Herrick MK, *et al*. Genetic and Environmental Factors in Parkinson's Disease Converge on Immune Function and Inflammation. Mov Disord. 2021;36(1):25-36.

25. Shimura H, Hattori N, Kubo S, *et al*. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. Nat Genet. 2000;25:302–305.

26. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, *et al*. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. N Engl J Med. 2000;342:1560–1567.

27. Periquet M, Latouche M, Lohmann E, *et al*. Parkin mutations are frequent in patients with isolated early-onset parkinsonism. Brain. 2003;126:1271-1278.

28. Lohmann E, Periquet M, Bonifati V, *et al*. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? Ann Neurol. 2003;54:176–185.

29. Rawal N, Periquet M, Lohmann E, *et al*. New parkin mutations and atypical phenotypes in families with autosomal recessive parkinsonism. Neurology. 2003;60:1378-1381.

30. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, *et al*. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. Neuron. 2004;44:601–607.

31. Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW, *et al*. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. Neuron. 2004;44:595–600.

32. Goldwurm S, Di Fonzo A, Simons EJ, *et al*. The G6055A (G2019S) mutation in LRRK2 is frequent in both early and late onset Parkinson's disease and originates from a common ancestor. J Med Genet. 2005;42:e65.

33. Ishihara L, Warren L, Gibson R, *et al*. Clinical features of Parkinson disease patients with homozygous leucine-rich repeat kinase 2 G2019S mutations. Arch Neurol. 2006;63:1250–1254.

34. Hedrich K, Winkler S, Hagenah J, *et al*. Recurrent LRRK2 (Park8) mutations in early-onset Parkinson's disease. Mov Disord. 2006;21:1506–1510.

35. Di Fonzo A, Tassorelli C, De Mari M, *et al*. Comprehensive analysis of the LRRK2 gene in sixty families with Parkinson's disease. Eur J Hum Genet. 2006;14:322–331.

36. Bonifati V. Genetics of Parkinsonism. Parkinsonism and Related Disorders. 2007;13:S233–241.

37. Paisan-Ruiz C, Nath P, Washecka N, Gibbs JR, Singleton AB. Comprehensive analysis of LRRK2 in publicly available Parkinson's disease cases and neurologically normal controls. Hum Mutat. 2008;29:485–490.

38. Munhoz RP, Wakutani Y, Marras C, *et al*. The G2019S LRRK2 mutation in Brazilian patients with Parkinson's disease: phenotype in monozygotic twins. Mov Disord. 2008;23(2):290-294.

39. Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. Hum Mol Genet. 2009;18(R1):R48-59.

40. Camargos ST, Dornas LO, Momeni P, *et al*. Familial Parkinsonism and early onset Parkinson's disease in a Brazilian movement disorders clinic: phenotypic characterization and frequency of SNCA, PRKN, PINK1, and LRRK2 mutations. Mov Disord. 2009;15:24:662-666.

41. Lohmann E, Thobois S, Lesage S, *et al*. A multidisciplinary study of patients with early-onset PD with and without parkin mutations. Neurology. 2009;13:110-116.

42. Silveira-Moriyama L, Munhoz RP, de J Carvalho M, *et al*. Olfactory heterogeneity in LRRK2 related Parkinsonism. Mov Disord. 2010;25(16):2879-2883.

43. Liu X, Le W. Profiling no-motor symptoms in monogenic Parkinson's Disease. Front Aging Neurosci. 2020;12:591183.

44. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, *et al*. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's Disease. Science 1997;276:2045-2047.

45. Teive HAG, Raskin S, Iwamoto FM, *et al*. The G2009A mutation in the alpha-synuclein gene in Brazilian families with Parkinson's disease. Arq Neuropsiquiatr. 2001;59(3-B):722-724.

46. Lesage S, Patin E, Condroyer C, *et al*. Parkinson's disease- related LRRK2 G2019S mutation results from independente mutational events in humans. Hum Mol Genet. 2010;19(10):1998-2004.

47. Steiner JÁ, Waunsah E, Brundin P. The concept of alpha-synuclein as a prion-like protein: the years after. Cell Tissue res. 2018;373(1):161-173.

48. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51:745-752.

49. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JPG. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. Ann Neurol. 2008;64:485-491.

50. Horta W. Escalas clínicas para avaliação de pacientes com doença de Parkinson. In: Meneses MS, Teive HAG, eds. Doença de Parkinson. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro; 2003. pg. 153-1162.

51. Teive HAG. Classificação. In: Meneses MS, Teive HAG, eds. Doença de Parkinson. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro; 2003. pg. 91-93.

52. Chauduri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-Motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol. 2006;5:235-245.

53. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2008;15:(1)14–20.

54. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, *et al*. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. Neurology. 2001;57:456-462.

55. Barone P, Antonini A, Colosimo C, *et al*. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. Mov Disord. 2009;24:1641-1649.

56. Berendse HW, Ponsen MM. Detection of preclinical Parkinson's disease along the olfactory tract. J Neural Transm Suppl. 2006;321-325.

57. Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? Mov Disord. 2008;23:1799-1807.

58. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. Mov Disord. 2008;23:101-106.

59. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters EC, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. Ann Neurol. 2004;56:173-181.

60. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. Neurology. 2006;66:845-851.

61. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, *et al*. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. Ann Neurol. 2008;63(2):167-173.

62. Sommer U, Hummel T, Cormann K, *et al*. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. Mov Disord. 2004;19:1196-1202.

63. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Moller JC, *et al*. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. Brain. 2005;128:126-137.

64. Munhoz RP, Moro A, Silveira-Moriyama L, Teive HA. Non-motor signs in Parkinson's disease: a review. Arq Neuropsiquiatr. 2015; 73:454-462.

65. Noyce AJ, Lees AJ, Schrag AE. The prediagnostic phase of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87:871-878.

66. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. Mov Disord. 2005;20(2):190-199.

67. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: The inevitability of dementia at 20 years. Mov Disord. 2008;23:837-844.

68. Munhoz RP, Teive HA, Eleftherohorinou H, Coin LJ, Lees AJ, Silveira-Moriyama L. Demographic and motor features associated with the occurrence of neuropsychiatric and sleep complications of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84:883-887.

69. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55:181-184.

70. Hughes AJ, Daniel SE, Bem-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. Brain. 2002;125(4):861-870.

71. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinic-pathological study. Brain. 2010;133:1755-1762.

72. Postuma RB, Berg D, Stern M, *et al*. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's Disease. Mov Disord. 2015;30:1591-1601.

73. Munhoz RP, Werneck LC, Teive HA. The differential diagnoses of parkinsonism: findings from a cohort of 1528 patients and a 10 years comparison in tertiary movement disorders clinics. Clin Neurol Neurosurg. 2010;112:431-435.

74. Teive HAG. Tratamento da doença de Parkinson em pacientes idosos: Interações medicamentosas, Comorbidades e efeitos colaterais de medicamentos. In: Meneses MS, Teive HAG, eds. Doença de Parkinson. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro; 2003. pg. 219-225.

75. Teive HAG. Tratamento da doença de Parkinson em pacientes idosos: Interações medicamentosas e Comorbidades. In: Andrade LAF, Barbosa ER, Cardoso F, Teive HAG, eds. Doença de Parkinson. Estratégias atuais de tratamento. Omnifarma, São Paulo, SP; 2010. pg. 201-225.

76. Le Witt PA, Lyons KE, Pahwa R, *et al*. Advanced Parkinson's disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER study. Neurology. 2007;68:1262-1267.

77. Chen F, Jin L, Nie Z. Safety and Efficacy of Rotigotine for Treating Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. J Pharm Pharm Sci. 2017;20(0):285-294.

78. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, *et al*. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. Lancet Neurol. 2007;6:513-520.

79. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, *et al*. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). Mov Disord. 2011;26:90-99.

80. Barbosa ER, Limongi JCP. Agonistas da dopamina. In: Andrade LAF, Barbosa ER, Cardoso F, Teive HAG, eds. Doença de Parkinson. Estratégias atuais de tratamento. São Paulo: Omnifarma; 2010. p. 51-66

81. LeWitt P, Fahn S. Levodopa therapy fro Parkinson Disease: A look backward and forward. Neurology. 2016;86(14):S3-12.

82. Lees AJ, Tolosa E, Olanow CW. Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Hornykiewicz O, Cotzias G, and Melvin Yahr. Mov Disord. 2015;30(1):19-36.

83. Garcia-Ruiz PJ, Martinez-Castrillo JC, Alonso-Canovas A, *et al*. Impulse control Disorder in patients with Parkinson's Disease under dopamine agonist therapy: a multicenter study. J Neural Neurosurg Psychiatry. 2014;85(8):840-844.

84. Emre M, Aarsland D, Albanese A, *et al*. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med. 2004;351(24):2509-2518.

85. Weintraub D, Chen P, Ignacio RV, *et al*. Patterns and trends in antipsychotic prescribing for Parkinson's disease psychosis. Ann Neurol. 2011;68:899-904.

86. Becker N, Munhoz RP, Teive HAG. Lees' syndrome: a case series. Arq Neuropsiquiatr. 2011;69(5):756-759.

87. Boutet A, Gramer R, Steele CJ, *et al*. Neuroimaging technological advancements for targetoing in functional neurosurgery. Curr Neurol Neurosci Rep. 2019;19(7):42.

88. Chazen JL, Stavarache M, Kaplitt M. Cranial MR-guided focused ultrasound: Clinical challenges and future directions. World Neurosurg. 2021; 145:574-580.

# CAPÍTULO 33

## COREIA, TREMOR E OUTROS MOVIMENTOS ANORMAIS

**Jacy Bezerra Parmera**

**Thiago Guimarães**

### INTRODUÇÃO

O termo distúrbios do movimento refere-se a um grupo de doenças neurológicas que se assemelham por possuírem a característica de cursar com movimentos anormais. Por definição, os distúrbios ou transtornos dos movimentos são síndromes neurológicas, nas quais há tanto excesso de movimento quanto diminuição de movimentos voluntários ou automáticos, não relacionados com fraqueza motora ou espasticidade.

Quando em excesso, os transtornos podem ser denominados de hipercinesias ou discinesias, como as coreias, tremores, distonias, entre outros. Em relação à diminuição de movimentos, nomeia-se hipocinesia (diminuição da amplitude), bradicinesia (lentidão) e acinesia (perda de movimentação), que também podem ser termos intercambiáveis. Esses ocorrem no parkinsonismo e outros distúrbios. Os transtornos dos movimentos hipocinéticos acompanham-se habitualmente de estados anormais de tônus muscular aumentado.

O termo coreia deriva da palavra grega "χορεία" e significa dança. Representa uma síndrome hipercinética caracterizada por movimentos aleatórios, imprevisíveis e migratórios, ou seja, fluem de uma região para outra do corpo randomicamente[1].

Com frequência, os pacientes incorporam o movimento coreico em movimentos voluntários numa tentativa de disfarçá-los, o que é conhecido como maneirismo ou paracinesia. Outro fenômeno clássico é a impersistência motora, uma incapacidade de realizar atividades motoras sustentadas[2]. Durante o exame neurológico, podemos observá-lo, por exemplo, ao solicitar-se que o paciente mantenha a língua protraída. Observa-se que o órgão retrai para o interior da boca após alguns segundos. O mesmo fenômeno é constatado ao pedir que o paciente cerre o punho numa tentativa de apertar os dedos do examinador. É possível notar uma oscilação na força de constrição, o clássico sinal da ordenha[3].

O movimento coreico também possui outras duas variantes: balismo, quando de grande amplitude e localização proximal; e atetose, quando lentos, sinuosos, mais contínuos e distais. Há controvérsia quanto a esta última variante, alguns a classificam como parte do fenômeno coreico, enquanto outros a consideram uma forma de distonia[1].

A coreia também pode variar em gravidade. Quadros mais leves podem ser percebidos apenas como inquietude, daí a necessidade de observar o paciente sem meias e com as pernas pendentes da mesa de exame. Desta forma, é possível observar pequenos movimento coreicos em pés e pododáctilos. Quadros mais graves, por sua vez, podem levar a prejuízos funcionais e dificuldade para dirigir veículos, alimentação, marcha e fala[1].

A presença de movimentos coreicos é suficiente para caracterizar a síndrome coreica, que pode ou não ser acompanhada por graus variados de hipotonia, com os reflexos miotáticos profundos tendendo a ser pendulares[3].

Independentemente da causa, a fenomenologia é essencialmente a mesma. Portanto, o diagnóstico dependerá da forma de instalação, idade, sintomas associados e pela presença de história familiar. A seguir,

descreveremos o quadro clínico e epidemiológico das principais etiologias e, no item "diagnóstico", as pistas que poderão nos direcionar para nosologias específicas e, dentro delas, para o diagnóstico final.

## QUADRO CLÍNICO

As coreias são classificadas como primárias (idiopáticas ou hereditárias) ou secundárias (adquiridas). As hereditárias tendem a evoluir lentamente e a ser mais simétricas, ao passo que as adquiridas têm maior probabilidade de se apresentarem de forma aguda ou subaguda e assimétrica ou unilateral.

### Hereditárias: destacam-se as autossômico-dominantes

#### Doença de Huntington

Descrita por George Huntington, em 1872, é a desordem neurológica monogênica mais comum do mundo desenvolvido. Uma expansão da repetição do trinucleotídeo CAG no exon 1 do gene da huntingtina (HTT, cromossomo 4p16.3) leva à produção de proteína tóxica, a qual acarreta disfunção e morte neuronal, especialmente em neurônios médios espinhosos do estriado. Pelo menos 5 a 8% podem ser esporádicos ou *de novo*[4]. Alelos causadores de doença contêm ≥ 36 repetições de CAG, 40 ou mais repetições têm penetrância completa, ao passo que 36 a 39 apresentam penetrância reduzida (zona de penumbra), haja vista alguns portadores nesta faixa terem sobrevida normal sem clínica. Alelos intermediários contêm 27 a 35 repetições CAG. As repetições CAG demonstram instabilidade durante transmissão meiótica, o que é notável inicialmente no intervalo 27 a 35 e aumenta quanto maior for o número de repetições. Esta instabilidade é maior durante a espermatogênese[4,5].

A prevalência da doença em populações ocidentais, levando em conta diagnósticos clínicos e genéticos, gira em torno de 10,6 a 13,7 indivíduos por 100.000. A incidência na mesma população é de 4,7 a 6,9 casos novos por milhão por ano. A doença é mais frequente dentre os indivíduos de ancestralidade Europeia[4].

A idade média de início é em torno de 40 anos (2 a 87 anos), quando iniciada antes dos 20 anos é conhecida como doença de Huntington juvenil. Os pacientes com início na meia idade adulta tipicamente têm 40 a 55 repetições CAG. Já as formas juvenis possuem repetições maiores, em geral acima de 60. Isto decorre do fenômeno de antecipação: quanto maior o número de repetições CAG, mais precoce o início da doença. Como vimos acima, quanto mais repetições CAG maior a instabilidade durante a espermatogênese e maior o risco de transmissão de alelos com maiores expansões. Por isso, 90% da hereditariedade dos casos juvenis é paterna. Apesar disto, a quantidade de repetições responde por aproximadamente 56% da variação observada na idade de início dos sintomas motores. O restante provavelmente é secundário a fatores ambientais e modificadores gênicos ainda desconhecidos. A doença progride ao longo de 15 a 20 anos[4,5].

O quadro clínico clássico é representado por uma tríade: disfunção motora (mais tipicamente a coreia), comprometimento cognitivo e neuropsiquiátrico. Importantes estudos prospectivos controlados (PREDICT, TRACK e REGISTRY) descreveram a história natural da doença, a qual pode ser dividida em doença de Huntington (DH) pré-manifesta e manifesta[4]. A DH pré-manifesta, por sua vez, é subdividida em pré-sintomática (indistinguível dos controles, geralmente 10 a 15 anos antes do início da doença) e prodrômica (caracterizada por motores sutis e mudanças cognitivas e comportamentais). O período de DH manifesta ocorre quando há presença de sinais extrapiramidais inequívocos (coreia, distonia, parkinsonismo) não atribuíveis a outras causas. A fase manifesta pode ser subdividida em precoce (paciente independente), moderada (dependente para atividades instrumentais) e tardia (dependente para atividades básicas)[6-8].

| | Sintomas motores |
|---|---|
| Coreia | Tende a predominar em DH de início do adulto e tende a atingir um platô em estágios tardios[5,6]. |
| Parkinsonismo | Tende a predominar em DH de início mais precoce e em estágios tardios das do início no adulto. A forma com predomínio de parkinsonismo desde o início é conhecida como westphal[5,6]. |
| Outros movimentos | Distonia, tiques, mioclonias[5], ataxia[9]. |
| Motricidade ocular | Comprometimento do início das sacadas e sacadas lentificadas podem ser alterações precoces. Anti-sacadas também ficam comprometidas[10]. |

Tabela 1: Sintomas motores da DH.

Fonte: Baseado em Gosh *et al.*, 2018[5]; Ross *et al.*, 2014[6]; Franklin *et al.*, 2020[9]; e, Termsarasab *et al.*, 2015[10].

| **Sintomas cognitivos** |
|---|
| Lentificação cognitiva[6] |
| Comprometimento da atenção, flexibilidade de pensamento, planejamento, funções visuoespaciais e reconhecimento de emoções [6] |
| O aprendizado e evocação de novas informações estão prejudicados. Em contraste com a doença de Alzheimer, o acometimento da memória episódica não é pronunciado e a linguagem é relativamente preservada[6] |
| Com frequência, há desinibição e falta de *insight* em relação aos déficits[4] |

Tabela 2: Sintomas cognitivos da DH.

Fonte: Baseado em Bates *et al.*, 2015[4]; e, Ross *et al.*, 2014[6].

| | Sintomas neuropsiquiátricos |
|---|---|
| Depressão | O mais comum (~50%)[5,6] |
| Ansiedade | O segundo mais comum[5,6] |
| Apatia | Presente na maioria dos tardios e tende a piorar com o tempo[5,6]. Indicador isolado psiquiátrico mais significativo de progressão longitudinal[8] |
| Irritabilidade e agressividade | Raramente violência física[5] |
| Suicídio | É uma questão importante e a segunda causa de morte (a primeira é pneumonia por broncoaspiração)[5]. Dez por cento com história de tentativa prévia e 17,5% relato de ideação[11] |
| Outros | Pensamentos e comportamentos obsessivos compulsivos e hiper ou hiposexualidade[5]. Delírios e alucinações são menos comuns[4] |

Tabela 3: Sintomas neuropsiquiátricos.

Fonte: baseado em Bates *et al.*, 2015[4]; Gosh *et al.*, 2018[5]; Ross *et al.*, 2014[6]; Tabrizi *et al.*, 2013[8]; e, Paulsen *et al.*, 2005[11].

| | Outras alterações |
|---|---|
| Comunicação | Alterações na fala secundárias a uma combinação de dificuldade de encontrar palavras (cognitivo) e disartria (comprometimento de movimentos voluntários e incoordenação da língua e musculatura orofacial)[5] |
| Disfagia | Novamente por incoordenação das musculaturas oral e faríngea associada a comprometimento cognitivo[5] |
| Distúrbios do sono | Também são comuns. Contribuem para insônia os transtornos do humor e a coreia noturna[5] |
| Sistêmicos | Alguns se destacam. Grave perda de peso multifatorial: disfagia, coreia e estado de hipercatabolismo. Insuficiência cardíaca, vista em 30% dos pacientes contra 2% dos controles num estudo. Osteoporose, atrofia de musculatura esquelética e comprometimento endócrino (intolerância à glicose, disfunções tireoideanas e atrofia testicular com diminuição de testosterona, mas com fertilidade intacta)[5] |

Tabela 4: Outras alterações.

Fonte: Baseado em Gosh *et al.*, 2018[5].

## Doença por mutação do C9orf72

O C9orf72 é considerado a causa genética mais comum de esclerose lateral amiotrófica e demência frontotemporal. Recentemente, constatou-se que também é causa mais comum do chamado grupo doença de Huntington-like, com uma prevalência em torno de 1,95% dos casos fenotipicamente semelhantes a DH com teste genético com mutação negativa. A mutação ocorre por expansões de repetição de hexanucleotídeo (GGGGCC). A idade média é de 43 anos (8 a 60 anos) e a mutação é mais encontrada em populações europeias. Acima de 30 repetições (realmente 250 a 1.600) são encontradas em pacientes sintomáticos. Sintomas comportamentais e psiquiátricos precoces são comuns: depressão, apatia, comportamento obsessivo e psicose. Disfunção executiva e comprometimento de memória se destacam dentre os cognitivos. Os movimentos anormais podem ser coreia, distonia, mioclonia, tremor e parkinsonismo. Um achado que pode ajudar a diferenciar de DH é a presença de doença do neurônio motor superior[12-14].

## Doença de Huntington-like 4 ou ataxia espinocerebelar 17

A ataxia espinocerebelar 17 (SCA 17) é causada por uma expansão de repetição trinucleotídeo CAG/CAA no gene TBP (TATA box-binding protein) no cromossomo 6q27. Expansões de 41 a 48 têm penetrância reduzida, ao passo que ≥ 49 têm penetrância completa.

O fenótipo é marcadamente heterogêneo com início de idade de 3 a 75 anos, e pode ser verificado fenômeno de antecipação. A clínica mais comum é de ataxia (95%) em geral lentamente progressiva, mas podendo ser rápida como em síndromes paraneoplásicas ou priônicas. Sinais extrapiramidais ocorrem em 73%, em particular distonia e coreia. Demência em 76% das SCA17. Outros sintomas que não são incomuns: piramidais, epilepsia e distúrbios psiquiátricos. Uma verdadeira apresentação DH-like (HDL) ocorre apenas num subgrupo das SCA17. Na ressonância magnética, podemos observar atrofia cerebelar e de caudado, além de rima putaminal. É importante lembrar que outras formas de SCA podem ter fenótipo HDL: SCAs 1,2 e 3 [12-14].

## Doença de Huntington-like 2

Descrita apenas em famílias com ancestralidade africana, é causada por uma expansão de repetição de trinucleotídeo CTG/CAG no gene da junctofilina 3 (JPH3) no cromossomo 16q24.3. Os afetados apresentam expansões de 41 a 58 repetições. A faixa etária é de 31 a 48 anos e é possível observar fenômeno de antecipação. Porém, neste caso, a antecipação ocorre mais em herança materna. Clinicamente, distonia e parkinsonismo parecem ser mais proeminentes que na DH e alterações de personalidade e sintomas psiquiátricos podem ser precoces como na DH. Ao contrário da forma juvenil da DH (onde o fenótipo parkinsoniano de Westphal com epilepsia é mais frequente) há quase completa ausência de crises na HDL2 e a maioria tem movimentos oculares normais. A doença também pode ser classificada dentre as neuroacantocitoses, haja vista acantócitos serem observados em cerca de 10% dos casos. Exames de imagem evidenciam atrofia do caudado e putamen, além da rima putaminal. A morte ocorre dentro de 10 a 20 anos do início dos sintomas[12-14].

Nas tabelas abaixo estão listadas outras doenças hereditárias por padrão de herança. No item “clínica”, estão elencados os achados não tão comuns na DH e, portanto, podem auxiliar na suspeita de DH-like (Tabelas 5 e 6).

# Adquiridas

## Desordens endócrino-metabólicas

Hiperglicemia não-cetótica e, também, hipoglicemia podem se apresentar classicamente como hemicoreia (ou mais comumente hemicoreia-hemibalismo), mas também é possível haver acometimento bilateral. A correção do distúrbio normalmente é curativa, mas raramente pode persistir por meses após a resolução, possivelmente

Figura 1: Frequência relativa de fenocópias de doença de Huntington.

Fonte: Baseado em Schneider *et al*., 2016[13].

| Desordens AD | Gene | Clínica |
|---|---|---|
| HDL 1 | PRNP | Progressão rápida (morte em 1-10 anos)<br>Crises epilepticas, ataxia, mioclonia, distúrbio visual |
| Atrofia dentato-rubro-palido-Luysiana (drpla) | ATN1 | Alta prevalência no japão<br>Epilepsia mioclônica, ataxia<br>Rm: atrofia pontocerebelar, hipersinal em t2 |
| Neuroferritinopatia | FTL1 | Apresentação com coreia assimétrica<br>Psiquiátrico menos proeminente<br>Distonia com predileção pela região craniana inferior<br>Única NBIA dominante<br>Ferritina baixa (nem todos)<br>Rm: degeneração cística no caudado e putamen, sinal do lápis (delineamento cortical de ferro). |
| Coreia hereditária benigna | NKX2-1 (TITF1) | Coreia e hipotonia de início na infância<br>Ataxia, mioclonia, *drop attacks* com eeg normal<br>No adulto: pode melhorar ou resolver. Pode se tornar leve ou converter em mioclonia debilitante<br>Envolvimento da tireoide e pulmões<br>associação com malignidade |
| Doença de Fahr | SLC20A2<br>PDGFB<br>PDGFRB<br>XPR1 | Maioria distonia e parkinsonismo<br>Ataxia pode estar presente<br>TC com calcificação |

Tabela 5: Coreias hereditárias autossômico dominantes (AD).

Fonte: Baseado em Termsarasab, 2019[1]; Wild *et al*., 2007[12]; Schneider *et al*., 2016[13]; e, Hermann *et al*., 2015[14].

| Desordens AR | Gene | Clínica |
|---|---|---|
| HDL 3 | indeterminado | Família na Arábia Saudita |
| Coreoacantocitose | VPS13A | Umas das neuroacantocitoses<br>Distonia com movimentos orofaciais proeminentes e mutilação de lábios e língua<br>Marcha do homem de borracha, crises epilépticas (50%)<br>Miopatia e neuropatia axonal<br>CPK alta, acantócitos, coreina ausente<br>RM: atrofia do caudado |
| Doença de Wilson | ATP7B | Coreia vista apenas ocasionalmente (15%)<br>Maioria apresenta tremor, distonia, ataxia ou parkinsonismo |
| Aceruloplasminemia | CP | É uma das nbias<br>Distonia, ataxia, diabetes, degeneração retiniana e anemia<br>Ceruloplasmina ausente<br>RM: depósito de ferro no estriado, tálamo e denteado<br>Pode ter presença de acantócitos |
| Desordens Metabólicas | Múltiplos | Pode se apresentar com distonia<br>RM: hipersinal em t2 no lentiforme bilateral<br>Checar aminoácidos séricos e ácidos orgânicos na urina |
| Ataxia de Friedreich | FXN | Distonia, ataxia, pé cavo, escoliose, hiporeflexia, diabetes, cardiomiopatia. Oscilação macrosacádica, sácades hipermétricas |

Tabela 6: Coreias hereditárias autossômico recessivas (AR).

Fonte: Baseado em Termsarasab, 2019[1]; Wild *et al.*, 2007[12]; Schneider *et al.*, 2016[13]; e, Hermann *et al.*, 2015[14].

| Desordens ligadas ao X e mitocondriopatias | Gene | Clínica |
|---|---|---|
| McLeod | XK | Uma das neuroacantocitoses<br>Antígeno kell reduzido e kx ausente na superficie de eritrócitos<br>Semelhante à coreoacantocitose, mas arreflexia e cardiomiopatia (2/3) ajudam a distinguir<br>RM: atrofia do caudado e putamen |
| Síndrome de Lesch-nyham | HPRT1 | Distonia da região craniana inferior com automutilação<br>Pode lembrar coreoacantocitose, mas a faixa etária é mais jovem<br>Hiperuricemia |
| Mitocondriais | | Mioclonias e distonia predominam<br>Exemplos: Leigh (hipersinal em t2 em núcleos da base e/ou troncno), Melas (pode ter calcificação dos núcleos da base)<br>Dosar lactato no sangue e, eventualmente, líquor |

Tabela 7: Desordens ligadas ao X e mitocondriopatias.

Fonte: Baseado em Termsarasab, 2019[1]; Wild *et al.*, 2007[12]; Schneider *et al.*, 2016[13]; e, Hermann *et al.*, 2015[14].

devido a mudanças vasculares permanentes no estriado[14].

Coreia gravídica também se apresenta classicamente num hemicorpo e, geralmente, no primeiro trimestre de gravidez. São fatores de risco: história prévia de febre reumática, coreia de Sydenham, síndrome de anticorpo antifosfolípide, hipertireoidismo e lúpus. Pode haver melhora espontânea no terceiro trimestre ou logo após o parto e pode não requerer tratamento[1,12,14].

### Autoimunes e paraneoplásicas

A coreia de Sydenham é a segunda causa de coreia mais comum em crianças (a primeira é paralisia cerebral coreoatetoide) e a causa mais comum de coreia autoimune na mesma faixa etária. Tipicamente, o quadro tem início 2 a 3 meses após uma infecção de garganta estreptocócica do grupo A β-hemolítico.

Quando a coreia está presente, a cultura de garganta geralmente é negativa e não auxilia na investigação. Dosagens de anticorpo, incluindo antiestreptolisina O e anti-DNase B, podem ser usadas, mas possuem baixa sensibilidade. Além da coreia, pode haver tiques, ansiedade, irritabilidade, déficit de atenção e hiperatividade, e comportamento obsessivo-compulsivo. Em casos mais graves (coreia paralítica) pode haver hipotonia associada a coreia mais exuberante. O quadro pode recorrer em 20 a 50% e persistir após 2 anos em até 50%[1,12].

Além disso, os núcleos da base podem ser vulneráveis a muitas desordens autoimunes sistêmicas, incluindo lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjogren, síndrome antifosfolípide, policitemia vera e doença celíaca. Dentre as causas paraneoplásicas e encefalites autoimunes estão o anticorpos: CRMP-5/CV2, Hu, LGI1, Yo, GAD65, CASPR2 e NMDA[14,15].

### Induzida por drogas

Discinesia tardia induzida por neurolépticos e discinesia induzida por levodopa são causas mais comuns de coreia medicamentosa. A maioria remite ao interromper a medicação, mas algumas (em especial as discinesias tardias) podem persistir por meses ou anos. Coreia induzida por contraceptivo oral tem ligação com a coreia de Sydenham e pode ser mediada por anticorpos anti-núcleos da base[12].

### Infecciosa e pós-infecciosa

Infecções por HIV, tanto por efeito direto na encefalopatia por HIV como por resultado de infecções secundárias. A doença priônica de Creutzfeltd-Jakob também deve ser considerar em quadros subagudos de coreia associada a deterioração cognitiva. Dentre infecções bacterianas, sífilis e micoplasma (causadora de necrose estriatal em crianças) são outras possibilidades[14].

### Estruturais

Tumores, lesões desmielinizantes e causas vasculares como acidentes vasculares isquêmicos, hemorrágicos e malformações (por exemplo, Moyamoya)[1].

## DIAGNÓSTICO

A investigação se inicia observando a fenomenologia e exame físico, se de fato se trata de uma coreia, e na anamnese o tempo de instalação. Patologias de instalação aguda ou subaguda, em geral, serão adquiridas. Clinicamente, tendem a se apresentar como hemicoreia ou hemicoreia-hemibalismo. Quadros de instalação crônica e progressiva geralmente terão etiologia hereditária ou degenerativa e uma distribuição generalizada da coreia.

Na investigação inicial, são necessários exames laboratoriais: hemograma, função hepática,

função renal, eletrólitos, perfil do ferro, glicemia, β-HCG, anti-HIV, FTAbs, VDRL, FAN, anti-DNAds, anti-RO, anti-LA e anticorpos antifosfolípides. *Screening* para desordens da tireoide e deficiência de vitamina B12 devem ser realizados na investigação de qualquer distúrbio do movimento novo. Avaliação do metabolismo do cálcio, relacionado a desordens da paratireoide, especialmente em alterações paroxísticas do movimento. Em alguns pacientes, em especial crianças e adultos jovens, pesquisar o perfil do cobre. Exames de imagem, com destaque para a ressonância magnética, devem ser solicitados principalmente quando se suspeita de causas adquiridas, mas também para buscar alterações típicas de algumas doenças hereditárias e degenerativas[12,14].

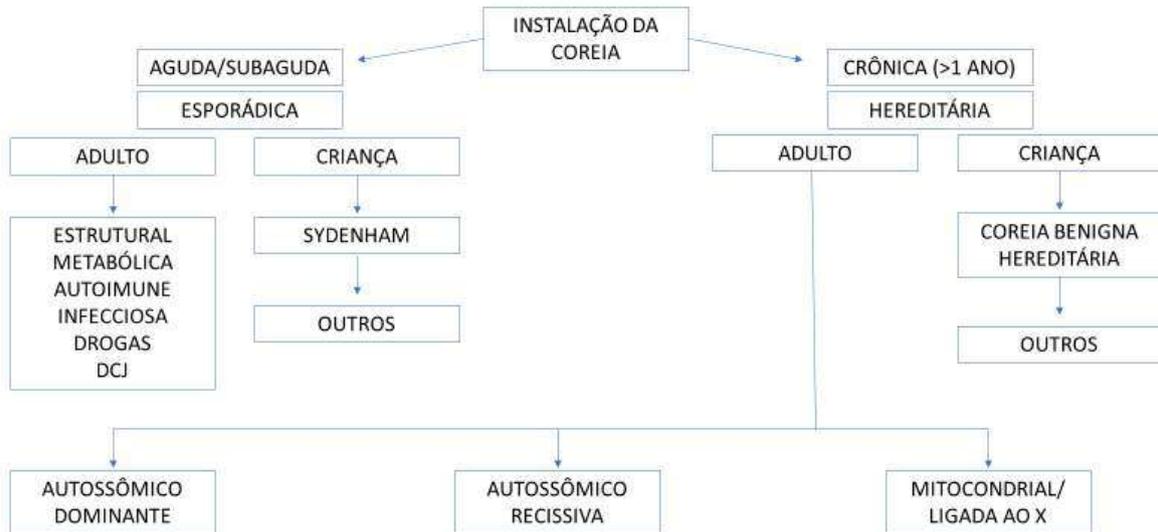



Figura 3: Fluxograma diagnóstico.

Fonte: Baseado em Termsarasab, 2019[1]; Wild *et al*., 2007[12]; Schneider *et al*., 2016[13]; e, Hermann *et al*., 2015[14].

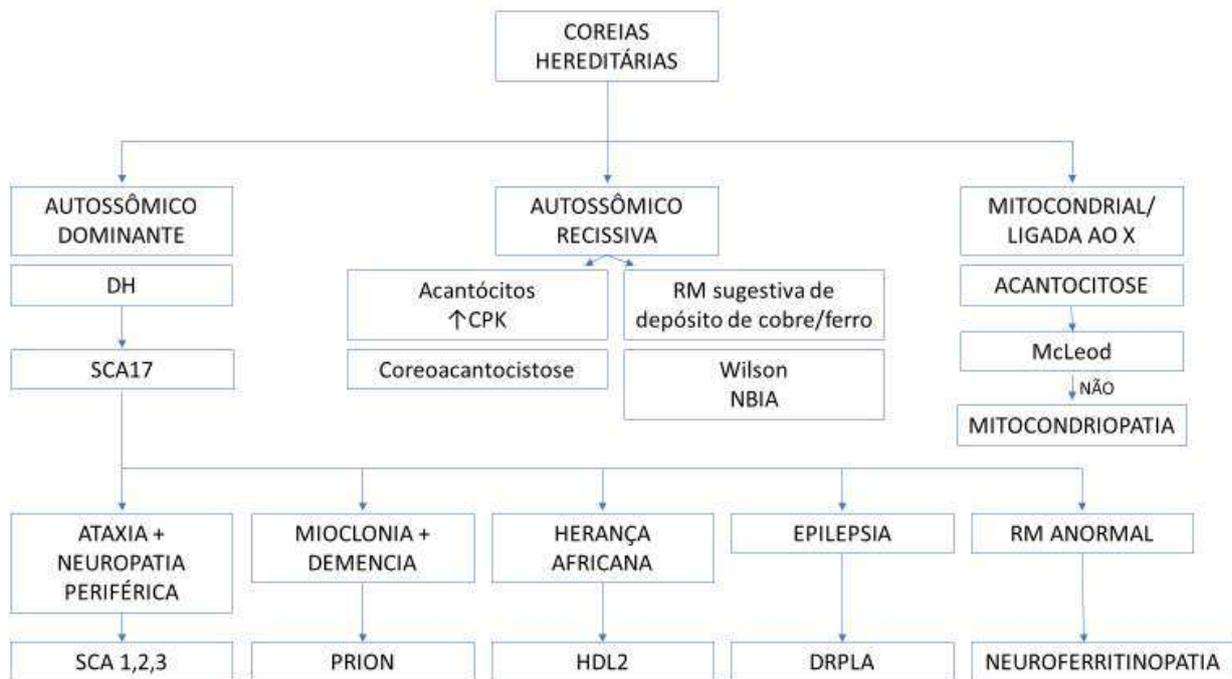



Figura 4: Fluxograma diagnóstico.

Fonte: Baseado em Termsarasab, 2019[1]; Wild *et al*., 2007[12]; Schneider *et al*., 2016[13]; e, Hermann *et al*., 2015[14].

## TRATAMENTOS

Este dependerá diretamente da causa. Se a causa puder ser tratada, modificada ou removida, o tratamento específico será o de escolha. Por exemplo, tratar infecções, desordens metabólicas e autoimunes ou suspender drogas.

Quando optamos pelo tratamento sintomático, precisamos nos perguntar primeiro se ele realmente é necessário. Diante de coreias leves e não incômodas, pode ser prescindido. Uma vez optado pelo tratamento, de forma a escolher a melhor droga, é necessário observar se há sintomas associados que também requeiram controle medicamentoso[1].

### Agentes depletores de dopamina pré-sinapticos

Esta classe contém os agentes com melhores evidências científicas atualmente para tratamento da coreia da DH e discinesia tardia (DT). O mecanismo geral é a inibição do transportador de monoamina vesicular (VMAT2) no sistema nervoso central. Na Tabela 7, estão elencados os representantes da classe.

### Medicações com alvo em sítios dopaminérgicos pós-sinápticos

As medicações listadas aqui são essencialmente os bloqueadores de receptor de dopamina. Os mais eficazes para tratamento da coreia são os bloqueadores de receptor D2 (D2R), os quais contribuem também para o risco de discinesia tardia. Os mais "limpos" dos bloqueadores D2 são a quetiapina e clozapina, porém não têm tanta afinidade aos D2R e, consequentemente, menor eficácia para o controle da coreia. Uma boa estratégia de escolha desta classe em detrimento dos inibidores VMTA2 é a associação de quadros neuropsiquiátricos associados à coreia.

Quanto aos adversos, é necessária atenção ao risco de síndrome metabólica (especialmente com olanzapina e risperidona). Devem ser dosados perfil lipídico e glicêmico periodicamente. Há ainda risco de parkinsonismo, hipotensão, sedação, comprometimento cognitivo, ganho de peso e discinesia tardia.

Não há ensaios clínicos controlados com placebo usando neurolépticos típicos para coreia. A evidência vem de relato de casos ou estudos pequenos não randomizados, além, sobretudo, da experiência clínica de especialistas. O haloperidol pode ser usado com segurança em doses baixas no segundo e terceiro trimestres da gravidez no caso de coreias gravídicas importantes[1,16].

Antipsicóticos atípicos com afinidade por receptores dopaminérgicos são geralmente os de fármacos de eleição haja vista menor risco de discinesia tardia. O nível de evidência é de séries, relatos de caso e estudos abertos. São opções: olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina e clozapina. A clozapina tem o menor risco de discinesia tardia. Há um estudo randomizado com benefício para coreia, porém, foi interrompido precocemente devido a efeitos adversos. Uma vez iniciada, pelo risco de agranulocitose (0,5 a 2%), é necessário realizar hemograma semanal por 6 meses, quinzenal do sexto ao décimo segundo mês e mensal após um ano. O aripiprazol, uma das drogas mais usadas na psiquiatria, reduziu a coreia num grau comparável à tetrabenazina em relatos de caso e em um estudo isolado[16].

### Outros tratamentos medicamentosos

Drogas antiepilépticas podem ser usadas para controle da coreia de Sydenham. Ácido valpróico e carbamazepina são opções eficazes. Os antipsicóticos, pelo risco de parkinsonismo, são tipicamente tidos como opções de segunda linha.

Benzodiazepínicos podem ser usados como adjuvantes em casos com ansiedade importante, distonia, rigidez ou mioclonias. Há relatos de caso descrevendo sucesso em coreia vascular[1,16].

### Tratamento com estimulação cerebral profunda (DBS)

A cirurgia para implantes de estimuladores cerebrais profundos é raramente necessária, mas é

| Inibidor VMTA2 | Estudo | Posologia | Adversos | Outras informações |
|---|---|---|---|---|
| **Tetrabenazina** | TETRA-HD | Iniciar 12,5-25 mg/D Máximo 100 mg/D divididos em 3x | Depressão, parkinsonismo acatisia | Risco de suicídio e depressão<br>Uso *off-label* em outras causas de coreia<br>Aprovado para DH<br>Não prescrever em conjunto com paroxetina e fluoxetina (inibem o citocromo P4502D6) |
| **Deutetrabenazina** | FIRST-HD<br>AIM-TD | 6-48 mg/D Divididos em 2x | Similar ao placebo | Mesmo com efeitos adversos similares ao placebo, há aviso na bula de risco de suicídio.<br>Aprovado para DH e Discinesia tardia (DT) |
| **Valbenazina** | KINECT-3 | 40-8 mg/D<br>1x ao dia | Cefaleia, fadiga, sonolência<br>Prolongamento de QT | Aprovado apenas para DT |

Tabela 7: Inibidores de transportador vesicular de monoaminas (VMTA2).

Fonte: Baseado em Termsarasab, 2019[1];Ghosh *et al.*, 2018[5]; e, Bashir *et al.*, 2018[16].

Figura 2: Características clínicas do tremor (Eixo 1).

Fonte: Baseado em Bhatia *et al.*, 2018[18].

uma opção viável para coreia hereditária ou adquirida persistente ou refratária a medicações. A experiência na doença de Parkinson demonstrou efeito anti-discinético na região ventral do núcleo globo pálido interno (GPi) e pró-cinético na região dorsal. Devido o sucesso do uso do alvo em discinesia induzida pela levodopa, é um dos mais usados em estudos de DBS em DH. Nível de evidência é escasso, contendo múltiplos relatos de caso, séries de casos e um ensaio duplo-cego randomizado prospectivo demonstrando redução da coreia com DBS no GPi bilateral.

Em coreias não DH, há relatos e séries de casos de implante de DBS em neuroacantocitose com benefício, com alvo no GPi e tálamo (VOP). Há também relatos de casos com terapêutica bem-sucedida em coreia ou hemibalismo por diabetes, e AVE talâmico ou de núcleos da base[16].

## TREMOR

### Introdução

Tremor é definido como um movimento involuntário, rítmico (regularmente recorrente) e oscilatório (ao redor de um plano central)[17,18].

Em 2017, foi publicada uma atualização da classificação do transtorno do movimento na *International Parkinson and Movement Disorder Society* de forma a facilitar o raciocínio diagnóstico e seguimento clínico de longo prazo. Dois eixos alicerçam a classificação. O Eixo 1 abrange características clínicas: história, características do tremor, sinais associados e testes laboratoriais adicionais (Figura 2). O Eixo 2 foca na etiologia: adquirida, geneticamente definida ou idiopática (Figura 4)[18].

Com relação à idade, há dois intervalos de idade na infância (nascimento aos 2 anos e dos 3 anos aos 12 anos, adolescência (13 aos 20 anos), adulto precoce (21 a 45 anos), adulto médio (46 a 60 anos) e adulto tardio (> 60 anos).

Considerando a distribuição anatômica do tremor, ele pode ser focal, com apenas uma região do corpo afetada (voz, cabeça, mandíbula, ou apenas um membro); segmentar, duas ou mais partes contíguas (cabeça e braço, bibraquial, bicrural); hemitremor, apenas um lado do corpo; e generalizado, metade superior e inferior do corpo. Há ainda o tremor ortostático, caracterizado por tremor em membros inferiores ou tronco durante a ortostase.

O tremor também pode ser classificado em relação às condições de ativação. O tremor de repouso ocorre quando há completo suporte da parte do corpo contra a gravidade. O exemplo clássico é o tremor de repouso da doença de Parkinson. Tremor de ação ocorre quando há manutenção da parte do corpo sem suporte (postural) ou durante movimentos voluntários (cinético). O cinético pode ser subdividido em simples (tremor semelhante ao longo do movimento) e intenção (há um crescendo à medida que a parte afetada alcança o alvo). Uma terceira subdivisão do tremor de ação é o isométrico, o qual ocorre durante contração muscular contra um objeto rígido estacionário, por exemplo, ao cerrar o punho[18].

Em relação à frequência do tremor, esta não auxilia tanto na sua distinção, pois a maioria dos tremores patológicos está entre 4 a 8 Hz. Entretanto, essa característica pode auxiliar em alguns casos, como podemos ver na tabela abaixo. Podemos separar em < 4Hz, 4 a 8 Hz, 8 a 12 Hz e > 12 Hz, medindo com um transdutor de movimento ou eletromiografia[18].

Estas características fenomenológicas agrupadas na classificação caracterizam as síndromes que se apresentam com tremor, e que podem ser isoladas ou combinadas (com outros sinais neurológicos ou sinais sistêmicos relevantes). Estas são ferramentas de reconhecimento de padrão, as quais levarão ao diagnóstico dentro do eixo dois[18] (Figura 4).

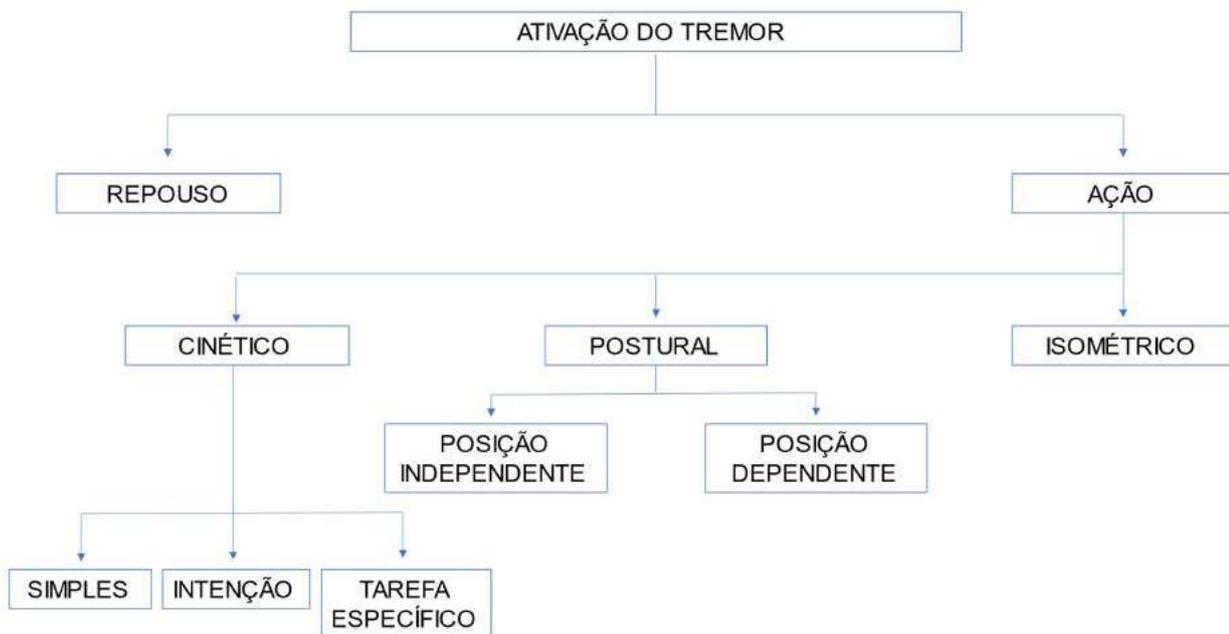



Figura 3: Características do tremor segundo tipo de ativação.

Fonte: Baseado em Bhatia *et al*., 2018[18].

| Frequência do tremor |
|---|
| Abaixo de 4 Hz: miorritmia e alguns tremores palatais<br>Entre 4 a 7 Hz: tremor da doença de Parkinson<br>Entre 8 a 12 Hz: tremor fisiológico exacerbado e mioclonia cortical rítmica<br>Entre 13 a 18 Hz: tremor ortostático primário |

Tabela 8: Frequência características de alguns tipos de tremor.

Fonte: Baseado em Bhatia *et al*., 2018[18].

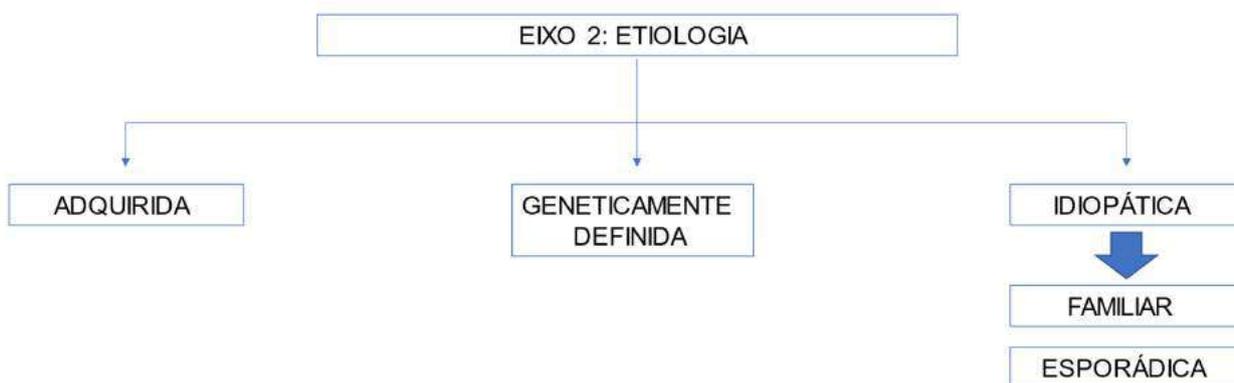



Figura 4: Etiologia do tremor (Eixo 2).

Fonte: Baseado em Bhatia *et al*., 2018[18].

## Quadro clínico

Agora, detalharemos as principais síndromes de tremor, as quais podem ter múltiplas etiologias. Teoricamente, qualquer combinação do Eixo 1 é uma síndrome possível[18].

## Síndromes de tremor isolado

### Tremor essencial

Caracteriza-se por uma síndrome de tremor isolado que acomete cerca de 1% da população mundial. Há distribuição mundial com picos na segunda e sexta décadas (em ≥ 65 anos há mais

Figura 5: Síndromes de tremor.

Fonte: Baseado em Bhatia *et al.*, 2018[18].

**CRITÉRIOS PARA TREMOR ESSENCIAL E TREMOR ESSENCIAL PLUS DA INTERNATIONAL PARKINSON AND MOVEMENT DISORDER SOCIETY (2017)**

**Tremor Essencial**

- Tremor de ação bilateral de membros superiores
- Duração de ao menos 3 anos
- Com ou sem tremor em outros locais: cabeça, voz, membros inferiores
- Ausência de outros sinais neurológicos: distonia, parkinsonismo, ataxia

**Tremor Essencial Plus**

- Tremor com as características do tremor essencial + sinais neurológicos adicionais de significado incerto
  * Dificuldade na marcha em tandem
  * Postura distonica questionável
  * Alteração de memória
  * Outros sinais neurológicos leves insuficientes para reclassificar a síndrome ou mudar o diagnóstico
- Tremor essencial com tremor de repouso associado deve ser classificado como tremor essencial plus

**Critérios de Exclusão**

- Tremor focal isolado (voz, cabeça)
- Tremor ortostático com frequência > 12Hz
- Tremor tarefa ou posição específicos
- Início súbito ou piora em degraus

Quadro 1: Critérios diagnósticos do tremor essencial.

Fonte: Baseado em Haubenberger *et al.*, 2018[19]; e, Sepúlveda *et al.*, 2019[20].

condições cognitivas e físicas coexistentes)[19]. Há forte componente genético: parentes de primeiro grau de pacientes com tremor essencial (TE) têm 4 a 5 vezes maior chance de desenvolver a doença. Entre 20 a 90% dos pacientes com TE têm história familiar positiva, o que é mais frequente nos casos de início em jovens[20].

O tremor de ação do TE em membros tem início e progressão insidiosos. O componente cinético é o mais importante, pode ocorrer com ou sem o postural, e tem frequência típica de 8 a 12 Hz. Entretanto, a amplitude do tremor cinético é o componente mais importante. Ambos os braços são acometidos, porém, é comum uma leve a moderada assimetria de amplitude. O tremor postural dos membros é fora de fase, por este motivo é atenuado ao segurar itens com as duas mãos. Pode haver tremor de repouso em quadros de longa duração (2% em estudos populacionais a 46% num estudo de banco de cérebro). Outro achado tardio é o tremor de intenção, em torno de 44% dos casos, podendo acometer também cabeça e tronco[21]. Pode haver tremor em membros inferiores (28,6% em TE e 51,4% em TE *plus*)[20].

O TE é uma condição progressiva. Apesar disto, menos de 10% dos casos de longa duração desenvolvem perda de funcionalidade significativa. São listados como preditores clínicos de progressão: duração, assimetria e envolvimento isolado de um membro no início. Parece haver um risco maior de doença de Parkinson (DP) em pacientes com TE (~6% de coexistência) e de pacientes com DP desenvolverem TE (5 a 10x mais)[21].

Haja vista o diagnóstico de TE ser puramente clínico, é importante identificar os detalhes que auxiliam na diferenciação de outras condições.

| TREMORES DO TREMOR ESSENCIAL |
|---|
| **Tremor Cefálico**<br>• Tipicamente tardio<br>• Mais frequente no segundo pico<br>• Mais comum em mulheres<br>• Pode piorar transitoriamente durante ou após teste fonatório (vogal sustentada, por exemplo)<br>• Deve melhorar com a cabeça totalmente em repouso (posição supina)<br>• O paciente pode não perceber<br>• Balançar da cabeça não-não (geralmente duração menor) e sim -sim ou multidirecional (duração e idade maiores) |
| **Tremor de Queixo ou Mandíbula**<br>• Incomum no TE<br>• Tremor mandibular: observado durante postura (fonação sustentada) ou cinético (durante a fala). Se houver no repouso, a amplitude não pode ser maior que na postura ou ação (ao contrário da Doença de Parkinson).<br>• Associação com maior idade, gravidade do tremor em mãos e tremor de repouso em mãos<br>• Maior probabilidade de tremor vocal |
| **Tremor Vocal**<br>• Mais comum em mulher na sétima década de vida |

Quadro 2: Tremores em diversos segmentos corpóreos no tremor essencial.

Fonte: Baseado em Shanker, 2019[21].

**TE-PLUS**

**Dificuldade de equilíbrio e marcha**

- Dificuldade para assumir tandem durante provas de equilíbrio estático e dinâmico

**Perda auditiva**

- Um estudo populacional 39% em casos de TE versus 29,4% dos controles (P=0,002)
- TE x Doença de Parkinson x Sadios: 16,8% x 1,6% x 0,8%

**Achados oculares**

- Nistagmo de ondas quadradas
- Comprometimento de sacadas reflexas

**Psiquiátricos**

- Depressão e ansiedade
- Distúrbios do sono

**Cognitivos**

- Executivo leve
- Atenção
- Memória de trabalho

**Outros distúrbios do movimento**

- Distonia, parkinsonismo, mioclonia

Quadro 3: Sintomas do tremor essencial plus.

Fonte; Baseado em Sepúlveda *et al.*, 2019[20]; e, Shanker, 2019[21].

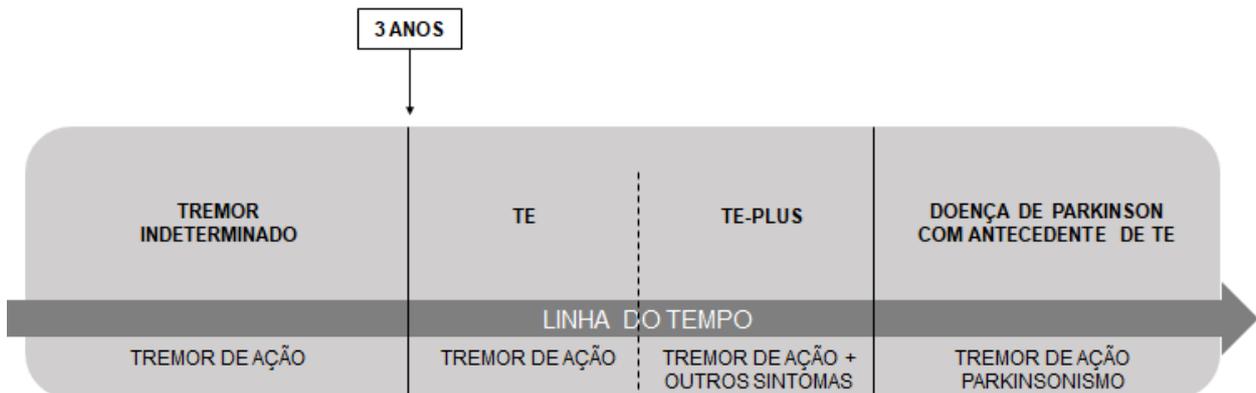



Figura 6: Espectro clínico do tremor essencial.

Fonte: Baseado em Sepúlveda *et al.*, 2019[20].

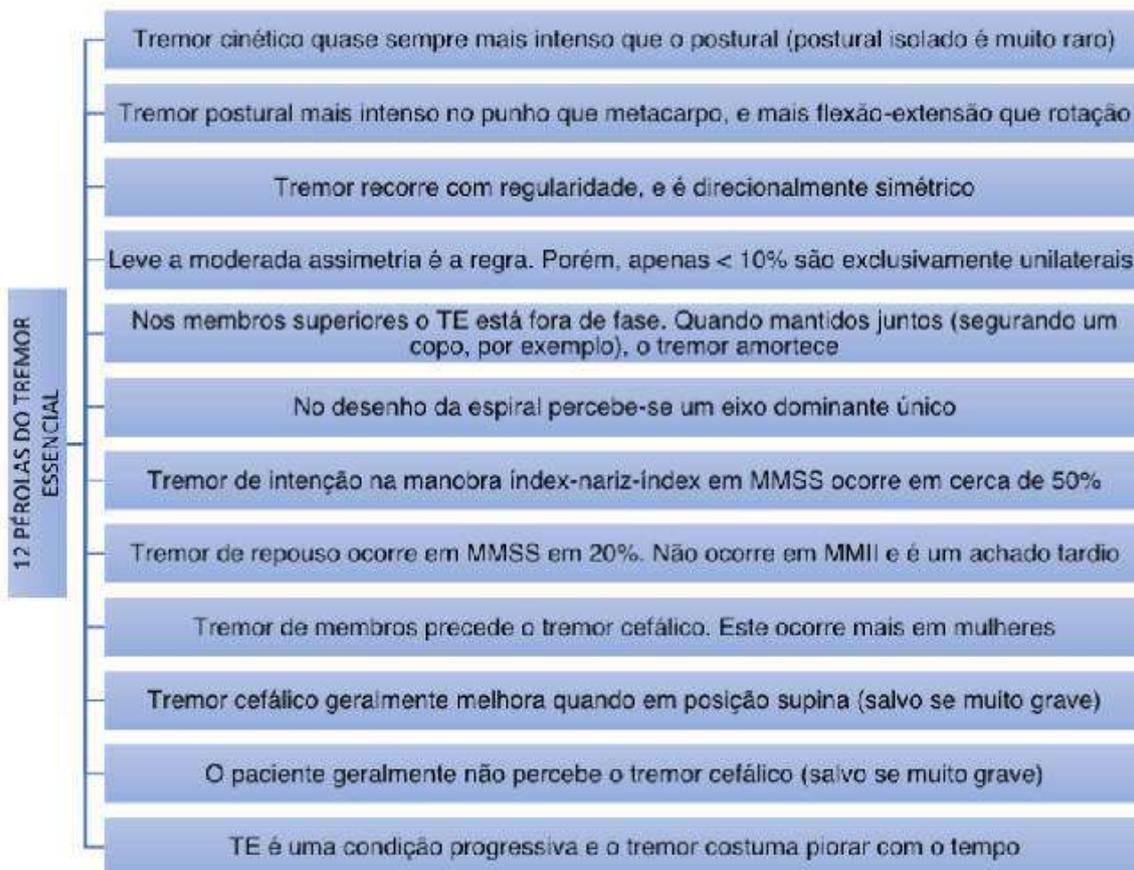



Figura 7: Doze pérolas para caracterizar o tremor essencial.

Fonte: Baseado em Louis, 2014[22].

| Características | Tremor Essencial | Tremor parkinsoniano | Tremor Distônico |
|---|---|---|---|
| Descrição do tremor | Ação<br>Cinético ≥ postural<br>Frequência: 3-6 Hz<br>Tremor de repouso ao caminhar: não | Repouso<br>Repouso ≥ postural<br>Tremor reemergente (pausa habitual antes do retorno do tremor na postura)<br>Frequência 6-12 Hz<br>Tremor de repouso ao caminhar: sim | Ação<br>Cinético >> postural |
| Tremor em MMSS no início | Bilateral, leve assimetria, acometimento do punho, dedos não envolvidos, movimento de flexão-extensão | Uni ou bilateral, assimetria marcada, envolve o punho, envolve os dedos, movimento rotatório | Uni ou bilateral, assimetria marcada, cotovelo, punho ou dedos. Direcionalidade. |
| Outros tremores | Pescoço, voz | Boca, língua, mandíbula, perna | Pescoço, voz, mandíbula |
| Fatores de alívio | Repouso, álcool | Atividade | Truque sensitivo (melhora do tremor com toque), ponto nulo (posição na qual o tremor diminui ou remite) |
| Espiral e escrita | Tamanho normal ou macrografia<br>Pressão da caneta normal ou levemente aumentada<br>Na espiral, eixo de oscilação em 2-3h na mão direita e 10-12h na mão esquerda | Micrografia, decremento<br>Pressão da caneta reduzida<br>Eixo unilateral na espiral | Qualidade variável<br>Aumento da pressão da caneta sobre o papel<br>Espiral com eixos multidirecionais |
| Tremor de intenção | Possível após longo período de doença | Geralmente, ausente | Geralmente, ausente |

| Associados nos MMSS | Nenhum | Bradicinesia e rigidez | Posturas torcionais |
|---|---|---|---|
| História familiar | Geralmente, positiva (>60%), padrão autossômico dominante | Geralmente, negativa: 5-15% de história familiar | Variável |

Tabela 9: Diferenciação entre tremor essencial, tremor distônico e tremor parkinsoniano.

Fonte: Baseado em Shanker, 2019[21]; Reich, 2019[23]; Louis, 2019[24]; e, Uchida *et al.*, 2011[25].

## Outros tremores

| Tremor isolado | Características |
|---|---|
| Tremor fisiológico exacerbado | Tremor de ação bilateral de MMSS<br>Desencadeantes: ansiedade, fadiga, hipertireoidismo, drogas.<br>Confirmado quando uma etiologia específica do Eixo 2 é identificada (ex. hipertireoidismo) e quando o sintoma é resolvido com o tratamento da condição de base<br>Diferencial principal é TE, mas a duração do tremor fisiológico exacerbado geralmente é bem menor que 3 anos |
| Tremor palatal | Movimento rítmico do palato (0,5-5 Hz)<br>Essencial: ocorre por contração do tensor do véu palatino e há clique auditivo<br>Secundário: ocorre por contração do elevador do véu palatino, não há clique. Na RM, há pseudo hipertrofia da oliva inferior. Geralmente, há ataxia combinada (ou seja, o secundário, não encaixa nas síndromes de tremor isoladas). |
| Tremor tarefa ou posição específica | O tremor primário da escrita é o mais comum |
| Tremor ortostático | Surge ao assumir ortostase, diminui ou desaparece ao deambular ou sentar-se.<br>É um tremor de muito alta frequência (>12 Hz). Geralmente, audível com o estetoscópio ou identificável à eletromiografia[26]. |
| Tremor distônico | Tremor numa parte do corpo afetada por distonia. Caso o paciente possua distonia e haja tremor numa região não afetada pela distonia, chamamos de tremor associado à distonia. |

Tabela 10: Outros tremores isolados.

Fonte: Baseado em Bhatia *et al.*, 208[18].

### Síndromes de tremor combinadas

A seguir, as principais síndromes de tremor combinadas.

| Tremor combinado | Características |
|---|---|
| Tremor combinado com parkinsonismo | Parkinsonismo: rigidez e bradicinesia<br>Tremor de repouso clássico: 4-7 Hz, rolar de pílulas em mão<br>Podem coexistir: tremor postural ou cinético com mesma ou diferente frequência |
| Tremor de intenção | Geralmente, lesão nas vias cerebelotalâmicas<br>Frequência: <5 Hz |
| Tremor de holmes | É uma síndrome de tremor de repouso, postural e intenção. Com frequência, é adquirida.<br>É comum haver distonia e alteração proprioceptiva quando a lesão está no tálamo<br>Frequência: <5 Hz |
| Miorritmia | É um movimento muito raro craniano ou de membro, de repouso ou ação.<br>Geralmente, causado por patologia no tronco, diencéfalo ou cerebelo e associado a sinais pertinentes a essas topografias<br>Frequência: 1-4 Hz |
| Tremor indeterminado | Não encaixa numa síndrome estabelecida ou necessita de maior observação para esclarecer qual é a síndrome |

Tabela 12: Tremores combinados.

Fonte: Baseado em Bathia *et al.*, 2018[18].

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é essencialmente clínico e baseado nas características descritas no item anterior. Exames complementares devem ser solicitados para excluir causas secundárias, especialmente quando há sintomas neurológicos adicionais[20,21].

A ressonância magnética está indicada em casos de TE-PLUS, tremores focais, tremor associado a sintomas sistêmicos ou outros sintomas neurológicos (como na doença de Wilson, por exemplo). Imagem de transportador dopaminérgico pode auxiliar na diferenciação entre DP forma tremulante e TE com 84,4% de sensibilidade e 96,2% de especificidade. A neurofisiologia, por sua vez, pode auxiliar na diferenciação entre TE, DP tremulante e tremor distônico. O laboratório, a depender da suspeita clínica, pode envolver hemograma, dosagem de eletrólitos, glicemia, função hepática, renal e tireoidiana[20,21].

## CONDUTA

Neste tópico, traremos mais detalhes sobre tremor essencial pela relevância epidemiológica e volume de estudos. As medicações de primeira para esta condição são propranolol e primidona (igualmente eficazes[29]), destacando-se dentre as de segunda linha o topiramato.

Na prática, doses menores que as descritas acima podem ser suficientes, e devemos escalonar lentamente e observar a resposta[31]. A combinação de primidona 250 mg e propranolol 80 mg, duas vezes ao dia mostrou maior benefício no tremor postural de membro (medido por acelerômetro) em comparação a cada uma das drogas isoladas[30]. Bloqueadores cardiosseletivos podem ser tentados quando o propranolol for contraindicado[29].

Para os refratários ao tratamento medicamentoso, DBS (Deep Brain Stimulation) no VIM (núcleo ventral intermédio) é uma opção. Estudos mostram redução de 50 a 90% nos escores de tremor. Os dois maiores problemas são alguns efeitos colaterais, como disartria, anormalidade de marcha e instabilidade (maior risco em procedimentos bilaterais, podendo chegar a 76%); e perda de benefício no longo prazo (tolerabilidade)[20].

## OUTROS MOVIMENTOS ANORMAIS

Existem vários outros movimentos anormais com que nos deparamos na nossa prática clínica como neurologistas especialistas em distúrbios do movimento. Entrar em detalhes de cada um deles demandaria uma obra voltada apenas para o tema desta complexa e inesgotável especialidade. É importante, porém, conhecer a definição sindrômica de cada um deles.

## REFERÊNCIAS


1. Termsarasab P. Chorea. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(4):1001-1035.

2. Walker RH. American Academy of Neurology Courses Proceedings, Seattle; 2009.

3. Barbosa ER, Haddad MS, Gonçalves, MRR. Distúrbios Do Movimento. In: Bacheschi LA, Nitrini R, Eds. A Neurologia Que Todo Médico Deve Saber, 2 Edição, Atheneu; 2003.

4. Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, *et al*. Huntington disease. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15005.

5. Ghosh R, Tabrizi SJ. Huntington disease. Handb Clin Neurol. 2018;147:255-278.

6. Ross CA, Aylward EH, Wild EJ, *et al*. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. Nat Rev Neurol. 2014;10(4):204-216.

7. Tabrizi SJ, Scahill RI, Durr A, *et al*. Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. Lancet Neurol. 2011;10(1):31-42.

8. Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, *et al*. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. Lancet Neurol. 2013;12(7):637-649.

9. Franklin GL, Camargo CHF, Meira AT, *et al*. Is Ataxia an Underestimated Symptom of Huntington's Disease? Front Neurol. 2020;11:571843.

10. Termsarasab P, Thammongkolchai T, Rucker JC, Frucht SJ. The diagnostic value of saccades in movement disorder patients: a practical guide and review. J Clin Mov Disord. 2015;2:14.

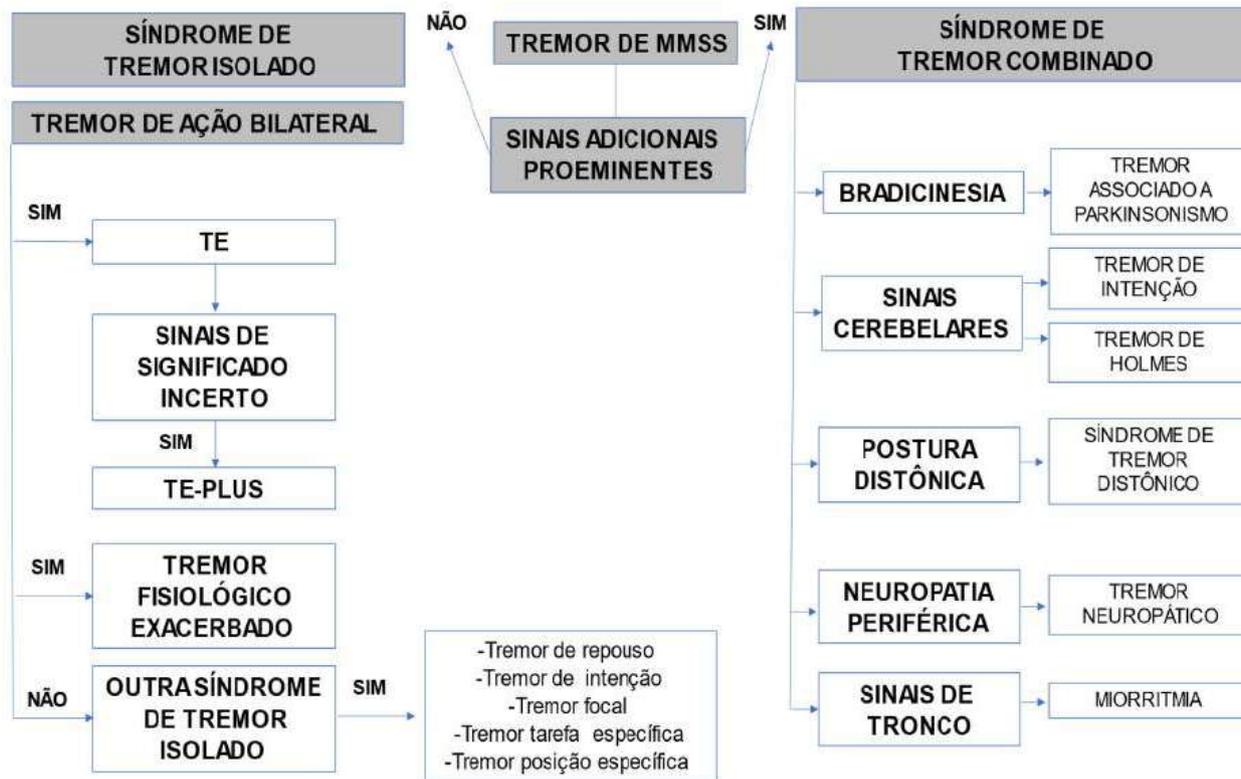



Figura 8: Raciocínio diagnóstico diante do tremor de membros superiores.

Fonte: Baseado em van der Wardt *et al.*, 2020[27].

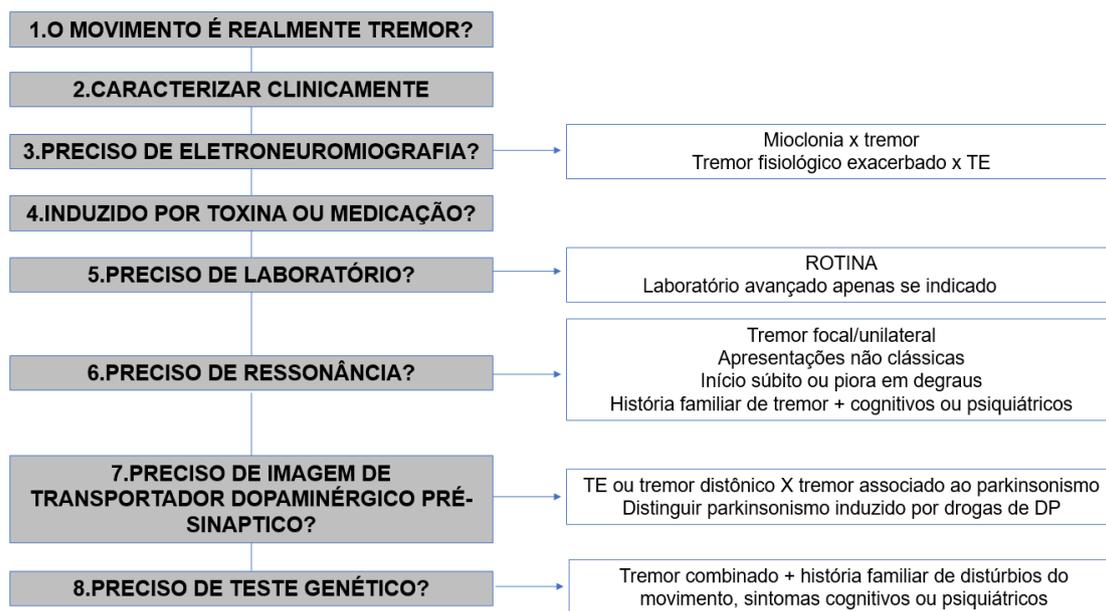



Figura 9: Avaliação sistemática para o diagnóstico de tremores.

Fonte: Baseado em van der Wardt *et al.*, 2020[27].

| | |
|---|---|
| Antiarrítmicos | Amiodarona, mexiletine, procainamida |
| Antibióticos, antivirais e antimicóticos | Amicacina, anfotericina B, cotrimazol, gentamicina, itraconazol, pentamidina, vidarabina, |
| Antidepressivos e estabilizadores de humor | Tricíclicos, lítio, inibidores seletivos de recaptação de serotonina |
| Anticrise | Benzodiazepínicos, lamotrigina, ácido valpróico |
| Broncodilatadores | Salbutamol, salmeterol |
| Quimioterápicos | Cisplatina, citarabina, ifosfamida, tamoxifeno, talidomida |
| Diuréticos | De alça, tiazídicos |
| Hormônios | Insulina, tiroxina, medroxiprogesterona, epinefrina, calcitonina, paratormônio |
| Imunossupressores | Ciclosporina, interferon α, tacrolimus |
| Neurolépticos e depletores de dopamina | Cinarizina, flunarizina, haloperidol, reserpina, tetrabenazina |
| Toxinas | Amônia, cobre, mercúrio, chumbo, manganês |
| Drogas recreativas | Cocaína, etanol, nicotina |
| Outros | Donepezila, 4 aminopiridina |

Quadro 4: Drogas e toxinas causadoras de tremor.

Fonte: Os autores, 2021.

| **Medicação** | **Propranolol** | **Primidona** | **Topiramato** |
|---|---|---|---|
| Linha de escolha | 1ª | 1ª | 2ª |
| Classe | Beta- bloqueador | Anticonvulsivante | Anticonvulsivante |
| Estudos | 13 RCT | 8 RCT | 4 RCT |
| Dose | 120-360 mg/dia[19,29,30] | 150-750 mg/dia | 215-333 mg/dia |
| Escalonamento | Iniciar 30-60 mg ao dia e aumentar lentamente | Iniciar 12,5-25 mg/noite Alguns usam fenobarbital 30 mg 2x/dia por 3 dias antes do início para melhorar tolerabilidade | |
| Resposta | 50-70% | 42-76% | 30-41% |
| Adversos | Bradicardia Broncoespasmo Tontura | Toxicidade aguda: sonolência, desequilíbrio, mal estar | Parestesia Distúrbio de atenção e concentração Perda do apetite |
| Descontinuação por adversos | < 10% | 7,5-42% | 30-54,2% |
| Comentário | Um estudo: liberação prolongada~imediata | Um estudo propranolol 120 mg/dia x primidona 250-750 mg: pacientes preferiram primidona | Útil clinicamente com doses maiores que 200 mg (Sharma 2019 e MDS) |

Tabela 12: Medicações com maior evidência para o tratamento do tremor essencial.

Fonte: Baseado em Ferreira *et al.*, 2019[30].

| | |
|---|---|
| Possivelmente eficaz | Alprazolam (2RCT), toxina botulínica (3RCT), DBS, talamotomia |
| Evidência insuficiente | Gabapentina, olanzapina, fenobarbital |

Tabela 13: Tratamentos com grau menor de evidência.

Fonte: Baseado em Ferreira *et al.*, 2019[30].

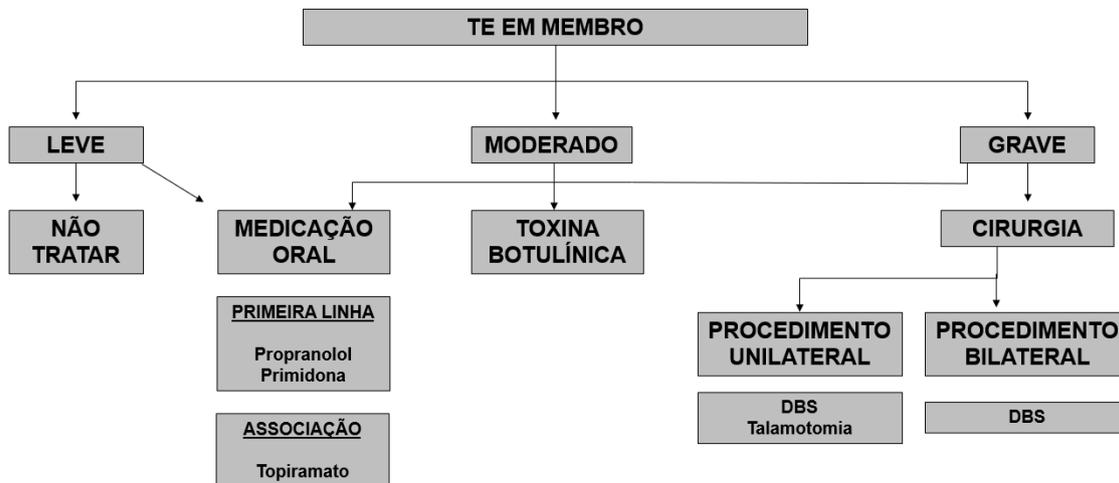



Figura 10: Fluxograma para tratamento do tremor essencial.

Fonte: Baseado em Sharma *et al.*, 2020[29].

| **Outros tremores** | **Tratamento** |
|---|---|
| Tremor distônico[32,33] | Anticolinérgicos: triexifenidila (4-10 mg)<br>Benzodiazepínicos: clonazepam (0,5-3 mg)<br>Toxina botulínica<br>DBS |
| Tremor ortostático (to)[26,31] | Primário: clonazepam (0,25 mg-3,5 mg), gabapentina (2400 mg)<br>Secundário ou TO-plus: benzodiazepínicos, levodopa<br>Nos não respondedores é possível tentar: ácido valpróico, levetiracetam, primidona, mirtazapina |
| Tremor cerebelar relacionado à esclerose múltipla[31] | Geralmente, pouca resposta a medicações: carbamazepina, primidona, propranolol, topiramato.<br>Toxina botulínica<br>DBS-VIM |
| Tremor de holmes[31, 34] | Levodopa (300 a 1000 mg)<br>DBS-VIM<br>Outros: triexifenidila, clonazepam (0,5-4 mg), levetiracetam |
| Tremor em neuropatia periférica[31] | Mais comum em inflamatórias (até 80% dos casos de neuropatia associada a paraproteinemia IgM).<br>Propranolol, pregabalina (30-80 mg), tratamento da neuropatia<br>Tratamento da condição de base<br>DBS-VIM |

Tabela 14: Tratamento de outros tremores.

Fonte: Os autores, 2021.

| | **Distúrbios do movimento hipercinéticos** |
|---|---|
| Distonia[35] (continuum, 2019 distonia) | Contrações musculares sustentadas ou intermitentes levando a movimentos anormais, com frequência repetitivos, posturas anormais ou ambos. Os movimentos são tipicamente padronizados e torcionais, e podem ser tremulantes. É frequente que os movimentos iniciem ou piorem após ação voluntária e se associem a ativação muscular em transbordamento. |
| Mioclonia[36,37] | Contração muscular breve e súbita, como um choque. Com frequência desloca um membro ou articulação. |
| Ataxias[38,39] | Ataxia significa “fora de ordem”. As ataxias sensitivas e cerebelares merecem destaque na prática clínica e têm suas particularidades no exame neurológico pertinentes a anormalidades desses sistemas. Cerebelar: nistagmo evocado, sacadas dismétricas, seguimento ocular sacádico, dissinergia e decomposição dos movimentos em membros, tremor de intenção. Sensitiva: anormalidades de reflexos profundos, artrestesia e palestesia, sinal de Romberg. |
| Tiques[40] | Movimentos súbitos, rápidos, recorrentes, não rítmicos ou vocalizações. Podem ser temporariamente suprimíveis voluntariamente. |

Tabela 15: Definições de outros transtornos do movimento hipercinéticos.

Fonte: Os autores, 2021.

| | **Distúrbios do movimento hipocinéticos** |
|---|---|
| Parkinsonismo[41] | Bradicinesia tem que estar presente.<br>Precisa se associar a um destes: rigidez plástica, tremor de repouso ou instabilidade postural |

Tabela 16: Definição de parkinsonismo.

Fonte: Baseado em Zeslewicz, 2019[41].

11. Paulsen JS, Hoth KF, Nehl C, Stierman L. Critical periods of suicide risk in Huntington's disease. Am J Psychiatry. 2005;162(4):725-731.

12. Wild EJ, Tabrizi SJ. The differential diagnosis of chorea. Pract Neurol. 2007;7(6):360-373.

13. Schneider SA, Bird T. Huntington's Disease, Huntington's Disease Look-Alikes, and Benign Hereditary Chorea: What's New? Mov Disord Clin Pract. 2016;3(4):342-354.

14. Hermann A, Walker RH. Diagnosis and treatment of chorea syndromes. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015;15(2):514.

15. Balint B, Vincent A, Meinck HM, Irani SR, Bhatia KP. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. Brain. 2018;141(1):13-36.

16. Bashir H, Jankovic J. Treatment options for chorea. Expert Rev Neurother. 2018;18(1):51-63.

17. Louis ED. Tremor. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(4):959-975.

18. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, *et al*. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Mov Disord. 2018;33(1):75-87.

19. Haubenberger D, Hallett M. Essential Tremor. N Engl J Med. 2018;378(19):1802-1810.

20. Sepúlveda Soto MC, Fasano A. Essential tremor: New advances. Clin Park Relat Disord. 2019;3:100031.

21. Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. BMJ. 2019;366:l4485.

22. Louis ED. Twelve clinical pearls to help distinguish essential tremor from other tremors. Expert Rev Neurother. 2014;14(9):1057-1065.

23. Reich SG. Essential Tremor. Med Clin North Am. 2019;103(2):351-356.

24. Louis ED. Essential tremor: a nuanced approach to the clinical features. Pract Neurol. 2019;19(5):389-398.

25. Uchida K, Hirayama M, Yamashita F, Hori N, Nakamura T, Sobue G. Tremor is attenuated during walking in essential tremor with resting tremor but not parkinsonian tremor. J Clin Neurosci. 2011;18(9):1224-1228.

26. Erro R, Bhatia KP, Cordivari C. Shaking on Standing: A Critical Review. Mov Disord Clin Pract. 2014;1(3):173-179.

27. van de Wardt J, van der Stouwe AMM, Dirkx M, *et al*. Systematic clinical approach for diagnosing upper limb tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(8):822-830.

28. Ure RJ, Dhanju S, Lang AE, Fasano A. Unusual tremor syndromes: know in order to recognize. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(11):1191-1203.

29. Sharma S, Pandey S. Treatment of essential tremor: current status. Postgrad Med J. 2020;96(1132):84-93.

30. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, *et al*. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. Mov Disord. 2019;34(7):950-958.

31. Schneider SA, Deuschl G. The treatment of tremor. Neurotherapeutics. 2014;11(1):128-138.

32. Fasano A, Bove F, Lang AE. The treatment of dystonic tremor: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85(7):759-769.

33. Pandey S, Sarma N. Tremor in dystonia. Parkinsonism Relat Disord. 2016;29:3-9.

34. Raina GB, Cersosimo MG, Folgar SS, *et al*. Holmes tremor: Clinical description, lesion localization, and treatment in a series of 29 cases. Neurology. 2016;86(10):931-938.

35. Jinnah HA. The Dystonias. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(4):976-1000.

36. Caviness JN. Myoclonus. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(4):1055-1080.

37. Espay AJ, Chen R. Myoclonus. Continuum (Minneap Minn). 2013;19(5):1264-1286.

38. Kuo SH. Ataxia. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(4):1036-1054.

39. Chhetri SK, Gow D, Shaunak S, Varma A. Clinical assessment of the sensory ataxias; diagnostic algorithm with illustrative cases. Pract Neurol. 2014;14(4):242-251.

40. Singer HS. Tics and Tourette Syndrome. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(4):936-958.

41. Zesiewicz TA. Parkinson Disease. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(4):896-918.

# CAPÍTULO 34

## DISTONIA

**Natasha Consul Sgarioni**

**Beatriz A Anjos Godke Veiga**

### INTRODUÇÃO

A primeira descrição sobre essa síndrome foi realizada por Oppenheim, em 1911, quadro que chamou de *"dystonia musculorum deformans"* [1] (Figuras 1, 2 e 3) em quatro crianças que apresentavam quadro progressivo de contorções posturais, espasmos musculares prolongados, alteração de marcha e evoluíam para o desenvolvimento de alterações posturais fixas.

Em 1984, um comitê do Conselho Científico da Fundação de Pesquisas Médicas sobre Distonia estabeleceu o primeiro consenso sobre a definição do quadro, o que vem sendo atualizado ao longo dos últimos anos.

Em 1988 foi realizada a primeira classificação clínica das distonias atualizada em 1998 e, mais recentemente, em 2013 pelo comitê internacional de Distúrbios do Movimento[2].

De acordo com a revisão de 2013[2], o termo distonia é utilizado para descrever uma síndrome clínica caracterizada por contrações musculares sustentadas ou intermitentes que causam movimentos e/ou posturas anormais, muitas vezes repetitivos.

Os movimentos podem ser padronizados, de torção ou tremor, podem ser iniciados ou agravados por ação voluntária e associados à ativação muscular de transbordamento[2].

Também são descritos os truques sensitivos, mecanismo utilizado pelos pacientes para reduzir os movimentos involuntários que se caracterizam pela atenuação transitória do movimento distônico quando o paciente toca a região corporal afetada.

Pode haver presença de tremor na parte do corpo associada a distonia, chamado "tremor distônico" ou na parte não afetada (tremor associado a distonia).

Os movimentos distônicos podem acometer membros, tronco, pescoço, músculos da face, boca, laringe e faringe.

A prevalência das distonias varia de acordo com estudos. Uma revisão sistemática, sugeriu que a prevalência de distonias primária seja 16 casos por 100 mil habitantes[3]. No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde, a prevalência estimada é de 3,4 por 100 mil habitantes para distonias generalizadas e 29,5 por 100 mil habitantes para distonias focais, das quais o blefaroespasmo e o torcicolo espasmódico são as mais frequentes.

As distonias podem secundárias a lesões estruturais, metabólicas, genéticas ou neurodegenerativas, conforme será descrito ao longo desse capítulo.

Figura 1: Hermann Oppenheim.
Fonte: Klein, 2013[1].

Figura 2: Figura do artigo original de Oppenheim[1].
Fonte: Klein, tradução de Oppnehiem de 1911, 2013[1].

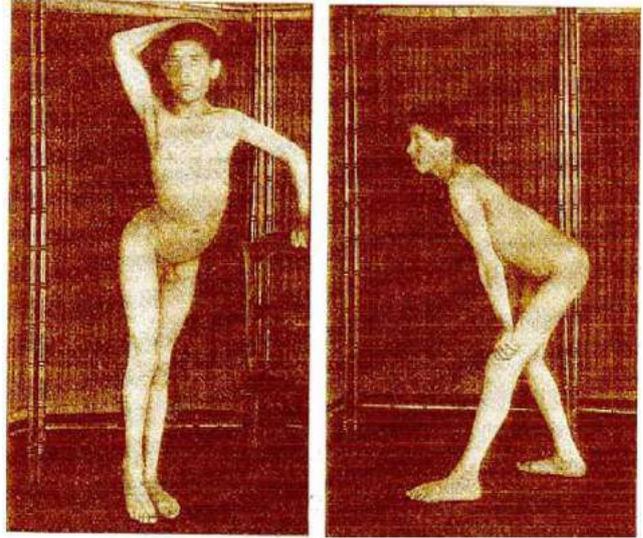



Figura 3: Figura do artigo original de Oppenheim.
Fonte: Klein, tradução de Oppnehiem de 1911, 2013[1].

## CLASSIFICAÇÃO DAS DISTONIAS

O critério mais recente de classificação das distonias[2] é dividido em dois eixos: características clínicas e etiologia.

Desde 1988, a classificação clínica das distonias foi sendo revisada, para compor as atualizações que vieram com o progresso do entendimento dos mecanismos genéticos e fisiopatológicos. Em 2013[2], foi proposta uma nova classificação para as distonias, baseada em dois eixos: características clínicas e etiologia, conforme a Tabela1 (características clínicas).

No eixo 1 estão as características clínicas que incluem: idade de início, distribuição corporal, padrão temporal, associação com outros transtornos do movimento e outras manifestações neurológicas.

A idade de início foi dividida em cinco faixas etárias: lactente (até 2 anos); infância (3 a 12 anos); adolescência (13 a 20 anos); adulto jovem (21 a 40 anos); e adulto (acima de 40 anos).

Em relação à distribuição corporal a distonia pode ser: focal (acomete um segmento corporal); segmentar (dois ou mais segmentos contíguos); multifocal (dois ou mais segmentos não contíguos); hemidistonia (acomete um dimidio corporal); e,

generalizada (tronco e pelo menos dois locais acometidos).

A distonia pode ser considerada estática ou progressiva quando se considera o padrão temporal ou de evolução.

Além disto, pode haver uma variabilidade nas manifestações tais como: persistente (manifesta-se do mesmo modo ao longo do dia); ação específica (ocorre em determinada ação ou tarefa); flutuação diurna (pode ocorrer durante o dia e sofrer influência do ciclo circadiano); e paroxística (episódio súbito e autolimitado que geralmente é desencadeado por um gatilho).

Considerando a ausência ou presença de características associadas, a distonia é denominada isolada quando é pura ou associada somente ao tremor. Se a distonia estiver associada a outros movimentos involuntários como, por exemplo, mioclonia ou parkinsonismo é denominada combinada.

Quando a distonia está associada a outras manifestações neurológicas ou sistêmicas, tais como: alterações cognitivas, transtornos psiquiátricos e distúrbios metabólicos, geralmente, é considerada complexa.

No eixo 2, temos a etiologia e são considerados dois fatores: 1) patologia do sistema nervoso central (SNC) e 2) se a distonia é hereditária, adquirida ou idiopática.

Quanto à patologia do SNC, são consideradas formas degenerativas e não degenerativas de acordo com a presença ou ausência de alterações patológicas degenerativas, respectivamente.

Quanto às formas hereditárias de distonia, a presença de mutações gênicas tem sido descrita com mais frequência nas formas generalizadas, de início precoce, com os seguintes tipos de herança:

- autossômica dominante: DYT-TOR1A (DYT1), DYT-GCH1 (DYT5), DYT-THAP1 (DYT6), DYT-SGCE (DYT11), DYT-ATP1A3 (DYT12), neuroferritinopatias, atrofia dentatorubropalidolouisiana (DRPLA) e outras;
- autossômica recessiva: deficiência de enzima pantotenato quinase (PKAN), Park2, doença de Wilson (ATP7B) e doenças metabólicas;
- recessiva ligada ao X: DYT/PARK-TAF1 (DYT3), síndrome de Lesch-Nyhan e síndrome de Mohr-Tranebjaerg; e
- mitocondrial: distonia e atrofia óptica de Leber e doença de Leigh.

As formas adquiridas apresentam diversas etiologias como: uso crônico de medicamentos com atividade bloqueadora dopaminérgico (por exemplo, neurolépticos), anti-eméticos (por exemplo, metoclopramida e bromoprida), anóxia perinatal, doenças metabólicas, acidentes vasculares cerebrais, sequela de encefalites, tumores, intoxicações (manganês, cobalto e metanol) e psicogênica, entre as outras causas. O uso de medicamentos e anoxia perinatal são as causas mais frequentes de distonias adquiridas no Brasil[3,4].

As distonias idiopáticas podem ser esporádicas ou familiares e de causa desconhecida.

| IDADE DE INÍCIO |
|---|
| • Lactente (nascimento até 2 anos) |
| • Infância (3 a 12 anos) |
| • Adolescência (13-20 anos) |
| • Adulto Jovem (21-40 anos) |
| • Adulto (>40 anos) |
| |
| **DISTRIBUIÇÃO CORPORAL** |
| • Focal |
| • Segmentar |
| • Multifocal |
| • Generalizada |
| • Hemidistonia |
| |
| **PADRÃO TEMPORAL** |
| 1) Curso da doença |
| • Estático |
| • Progressivo |
| 2) Variabilidade |
| • Persistente |
| • Ação específica |
| • Flutuação diurna |
| • Paroxísticas |
| |
| **Características associadas** |
| 1) Associação ou não de outros transtornos do movimento |
| • Distonia Isolada: distonia pura ou associada a tremor |
| • Distonia Combinada: parkinsonismo, mioclonias |
| 2) Ocorrências de outras manifestações neurológicas ou sistêmicas |

Tabela 1: Classificação das distonias – características clínicas.

Fonte: Baseado em Albanese *et al.*,2013[2].

## FISIOPATOLOGIA

Não há ainda um único mecanismo fisiopatológico e anatômico que explique a totalidade das alterações observadas na distonia, dada sua heterogeneidade.

A falta de alterações degenerativas pontuais, sugere que a distonia isolada é um distúrbio dinâmico decorrente de uma anormalidade da função neuronal.

Na distonia, há uma incoordenação do controle do movimento, levando a coativação involuntária de grupos musculares antagônicos, sugerindo uma falha de inibição recíproca.

Anormalidades das funções das redes neurais, perda de inibição lateral, neuroplasticidade mal-adaptativa e anormalidades do processamento sensório motores parecem estar relacionadas à origem do Quadro[5]:

Estudos de imagem funcionais demonstraram que a distonia pode estar associada a atividades anormais em várias regiões do cérebro, incluindo córtex motor, áreas motoras suplementares, tronco cerebral, cerebelo e gânglios da base.

Achados lesionais em pacientes com distonias secundárias indicam comprometimento dos núcleos da base, achados que são reforçados por registros intra-operatórios da atividade neural desses pacientes, no globo pálido interno, no núcleo subtalâmico e núcleos ventral intermédio e ventral oral posterior do tálamo.

Há evidências de uma possível hiperatividade da via direta, levando a uma inibição do globo pálido interno, com consequente liberação da via tálamo-cortical.

A dopamina realiza um papel fundamental na modulação do movimento, ainda que nas distonias essa relação permaneça obscura e complexa. Nas distonias genéticas dopa-responsivas, esse papel fica mais evidente[6].

Os múltiplos achados genéticos, em diferentes genes e deficiências, mostram a grande variabilidade das distonias e a dificuldade em encontrar um único mecanismo fisiopatológico para um quadro com múltiplas apresentações.

## QUADRO CLÍNICO E GENÉTICA

A definição das distonias é um distúrbio do movimento hipercinético, caracterizado por contração muscular sustentada ou intermitente, que causa movimentos e posturas anormais, frequentemente repetitivas, ou ambos.

Os movimentos distônicos são tipicamente padronizados, de torção e podem ser trêmulos. A distonia é frequentemente iniciada ou agravada por ação voluntária e associada à ativação muscular de transbordamento[2].

Existe uma contração simultânea de grupamentos musculares agonistas e antagonistas,

habitualmente nos mesmos músculos. Os movimentos podem ser lentos ou rápidos, pioram com a ação voluntária (ou podem ocorrer somente nela, como no caso das distonias tarefa-específicas).

Existe uma tendência a piora com estresse e fadiga e melhora com relaxamento, sono e gestos antagonistas, como por exemplo segurar a região do mento no torcicolo espasmódico, segurar a caneta em nova posição na câimbra do escrivão ou olhar para baixo/tocar a lateral da pálpebra no blefaroespasmo.

É importante ressaltar que os quadros clínicos possuem grande variabilidade fenotípica, não havendo sinais patognomônicos que permitam correlação clínico-etiológica confiável, tanto para apresentações genéticas quanto ambientais[2].

O reconhecimento dessas principais síndromes serve como guia para adequada investigação e classificação etiológica.

A distonia hereditária inicialmente era designada pela sigla DYT seguida por um número que representava a ordem cronológica da descrição fenotípica ou descoberta genética que primeiro havia sido descrita na literatura. Esta nomenclatura era bastante controversa uma vez que sobreposições fenotípicas podem ocorrer como, por exemplo, o fenótipo da DYT-TOR 1A e da DYT-KMT2B[7-9].

Atualmente, a nomenclatura da distonia hereditária segue as recomendações para nomenclatura de distúrbios do movimento genéticos, estabelecidas pela força-tarefa da Sociedade Internacional de Doença de Parkinson e Distúrbios de Movimento, que eliminou *loci* previamente listados que eram incorretos, duplicados, não confirmados e doenças não predominantemente distônicas. A sigla DYT foi substituída por PxMD nos distúrbios de movimento paroxísticos[10].

A seguir, são descritos o nome dos genes, os *loci*, as novas designações, as características clínicas e os tipos de herança monogênica das distonias isoladas (Tabela 2) e combinadas (Tabelas 3, 4 e 5).

As distonias isoladas e combinadas podem ser reconhecidas de acordo com as manifestações clínicas que serão descritas a seguir.

**Distonia Generalizada Isolada de início precoce**

- DYT-TOR1A: uma distonia generalizada de início precoce que tipicamente se manifesta na infância (média: 13 anos, varia de 1 a 28 anos) com a torção da extremidade de um dos membros. Os sintomas geralmente iniciam nos membros inferiores, progridem para os outros membros e tronco, mas geralmente poupam a face e a região cervical. A penetrância deste traço genético é reduzida e, aproximadamente 35% dos heterozigotos para a variante patológica do gene TOR1A são afetados. A expressividade varia de acordo com a idade de início da doença, local do início da distonia e progressão clínica. Pessoas que iniciam a doença mais tardiamente nos membros superiores tendem a ser menos afetadas. Uma variante patogênica específica TOR1A, deleção de 3 pares de base (NM_000113.2:c.907_909delGAG) na região codificadora do gene, é responsável por, aproximadamente, 60% das distonias generalizadas na população não judia e quase 90% na população judia Ashkenazi[7];

- DYT-THAP1: uma distonia generalizada ou segmentar de início geralmente na adolescência (média de 19 anos, varia de 5 a 38 anos). O envolvimento craniano é mais proeminente, sobretudo da musculatura da língua, laringe e face. A disfonia é uma característica clínica predominante[6]. Foi a primeira descrita em famílias menonitas e, atualmente, mais de 90 variantes patogênicas missense e truncadas têm sido relatadas principalmente em pessoas da Europa, mas também no Brasil. A penetrância estimada é de 50%[7,11];

- DYT-KMT2B: distonia generalizada de início precoce com características sindrômicas leves que pode ser clinicamente indistinguível da DYT-TOR1A e talvez seja

| Gene | Nome do Locus | Nova Designação | Características Clínicas | Herança |
|---|---|---|---|---|
| TOR1A | DYT1 | DYT-TOR1A | Generalizada / Início precoce | AD |
| THAP1 | DYT6 | DYT-TOR1A | Crânio Cervical / Início tardio | AD |
| ANO3 | DYT24 | DYT-ANO3 | Crânio Cervical / Início tardio | AD |
| GNAL | DYT25 | DYT-GNAL | Crânio Cervical / Início tardio | AD |
| KMT2B | DYT28 | DYT-KMT2B | Generalizada / Início precoce | AD |

Tabela 2: Distonias isoladas.

Fonte: Os autores, 2021.

| Gene | Nome do Locus | Nova Designação | Características Clínicas | Herança |
|---|---|---|---|---|
| GCH1 | DYT5a | DYT-GCH1 | Dopa responsiva | AD/AR |
| TH | DYT5b | DYT-TH | Dopa responsiva | AR |
| SPR | não especificado | DYT-SPR | Dopa responsiva, prejuízo cognitivo | AR |
| TAF1 | DYT3 | DYT-TAF1 | Neurodegeneração | Ligada ao X |
| PRKRA | DYT16 | DYT-PRKRA | Distonia com parkinsonismo leve | AR |
| ATP1A3 | DYT12 | DYT-ATP1A3 | Distonia com parkinsonismo de início rápido | AD/AR |

Tabela 3: Distonia combinada com parkinsonismo.

Fonte: Os autores, 2021.

| Gene | Nome do Locus | Nova Designação | Características Clínicas | Herança |
|---|---|---|---|---|
| SGCE | DYT11 | DYT-SGCE | Distonia Mioclonia/Doença Psiquiátrica | AD |

Tabela 4: Distonia combinada com mioclonia.

Fonte: Os autores, 2021.

| Gene | Nome do Locus | Nova Designação | Características Clínicas | Herança |
|---|---|---|---|---|
| PNKD | DYT8 | PxMD-PNKD | Discinesia paroxística não cinesiogênica | AD |
| PRRT2 | DYT10 | PxMD-PRRT2 | Discinesia paroxística cinesiogênica | AD |
| SLC2A1 | DYT18 | PxMD-SLC2A1 | Discinesia paroxística induzida por exercício | AD |
| ECHS1 | Não especificado | PxMD-ECHS1 | Discinesia paroxística induzida por exercício | AR |

Tabela 5: Distonias paroxísticas com outras discinesias.

Fonte: os autores, 2021.

a causa mais comum de distonia generalizada de início precoce, pelo menos fora da população judia Askenazi. Como a descrição da DYT-KMT2B é muito recente e tem sido descrita com distonia e características sindrômicas leves, ainda está para ser determinado se ela permanecerá classificada como distonia isolada ou mudará para a classe das distonias hereditárias complexas[7].

O principal diagnóstico diferencial da distonia generalizada isolada se faz com a distonia dopa responsiva, cujo acometimento dos membros inferiores e a idade de início são semelhantes.

**Distonia focal isolada de início adulto**

Na idade adulta, as distonias mais frequentes são as focais e sem tendência à generalização. As formas mais comuns são a distonia cervical, o blefaroespasmo e a câimbra do escrivão[4].

A distonia cervical se caracteriza por contrações dos músculos do pescoço produzindo movimentos anormais da cabeça e do pescoço e podem provocar dor local. Os tipos de movimentos são: torcicolo, laterocolo, anterocolo e retrocolo. É a forma mais frequente de distonia e um pouco mais prevalente em mulheres. Pode estar associada a um tremor na região cervical ou tremor de ação e postura nos membros superiores[4].

O blefaroespasmo é caracterizado por piscamentos resultantes da contração forçada dos músculos orbiculares dos olhos, e pode levar à cegueira funcional quando é muito intenso, devido à incapacidade de manter os olhos abertos. Outros sintomas associados são a fotofobia, irritação ocular e secura dos olhos. Geralmente se inicia após os 40 ou 50 anos e com predomínio nas mulheres. É a segunda forma mais frequente de distonia focal. Pode ser confundido, especialmente na fase inicial, com tiques ou problemas oftalmológicos[4].

A distonia oromandibular decorre do envolvimento dos músculos mastigatórios (masseter e pterigoideos), faciais inferiores e língua. Pode causar *trismus*, bruxismo, abertura ou fechamento involuntário da boca e movimentos involuntários da língua, disfagia e disartria[4].

A câimbra do escrivão é a distonia tarefa-específica mais frequente na idade adulta. Ocorre durante a escrita e o quadro inicial pode ser um movimento involuntário simples e tornar-se mais complexo com a progressão. Pode haver uma história de trauma precedendo o quadro e tende a manter-se focal ou limitada ao membro envolvido.

Outros tipos de distonia tarefa-específica como a distonia dos músicos (pianistas, violinistas e guitarristas) ocorrem nas mãos ou mesmo em outras regiões corporais como na boca nos trompetistas, saxofonistas e flautistas.

A distonia focal laríngea afeta a voz, é mais comum em mulheres e seu início se dá em torno dos 30 anos. Existem dois tipos, a distonia de adução que acomete a musculatura adutora causando o fechamento inapropriado da glote e levando a estrangulamentos característicos durante a fala. É responsável por cerca de 80% dos casos. O outro tipo, a distonia de abdução, ao contrário, causa uma abertura inapropriada na glote e produz pausas respiratórias. O diagnóstico é feito em bases clínicas e levando em consideração a história clínica e a visualização da glote durante a fala[4].

As distonias focais isoladas de início no adulto geralmente são formas esporádicas, mas mutações nos genes GNAL (DYT-25) e ANO3 (DYT24) têm sido descritas.

- DYT-ANO3: variantes patogênicas no gene ANO3 foram inicialmente relatadas em pessoas com distonia predominantemente craniocervical com idades de início variadas[7].
- DYT-GNAL: inicia frequentemente na quarta década de vida (7 a 54 anos) e é caracterizada por distonia craniana ou cervical. Aproximadamente 30 variantes patogênicas no gene *GNAL*, sobretudo em heterozigose, já foram descritas em pessoas com distonia e estão espalhadas por todo

o gene[6].

O diagnóstico diferencial das distonias focais se faz com tremor vocal, disfonia de tensão muscular. A associação de tremor vocal e disfonia espasmódica torna o diagnóstico mais complexo.

**Distonia combinada**

A distonia combinada é caracterizada pela presença de distonia combinada com outro(s) distúrbio(s) de movimento. As distonias paroxísticas combinadas com outras discinesias são consideradas distonias combinadas.[7]

- DYT-GCH1: caracterizada por uma distonia de início na infância (em média 6 anos) e uma resposta marcante e sustentada ao uso de baixas doses de levodopa. A apresentação típica é um distúrbio de marcha causado por distonia dos pés e, posteriormente, aparecimento de parkinsonismo, com flutuação clínica ao longo do dia. As características não motoras incluem distúrbios do sono, do humor e enxaqueca. A herança é autossômica dominante com penetrância reduzida, particularmente em homens[7].

- DYT-TH: distonia parcialmente responsiva à levodopa, de início na infância e causada pela deficiência da tirosina hidroxilase. O início das manifestações clínicas ocorre entre 1 a 6 anos de idade e os sintomas iniciais são, tipicamente, distonia de membros inferiores e/ou dificuldades para caminhar. A flutuação diurna (sintomas são melhores no início da manhã, após o sono) pode ocorrer. Outras características clínicas incluem bradicinesia e hipotonia (ambas podem ser muito intensas), distúrbios autonômicos (*flushing* facial), ptose e crises oculogíricas[7].

- DYT-SPR: forma rara de distonia parcialmente responsiva à levodopa, de início na infância e caracterizada por hipotonia axial, atraso motor e da fala, fraqueza e crises oculogíricas. Os sintomas mostram flutuação diurna. Outras características comuns incluem parkinsonismo, hipertonia dos membros, hiperreflexia, prejuízo intelectual, alterações psiquiátricas, disfunção autonômica e distúrbios do sono[7].

- DYT-TAF1: endêmica na ilha Panay, Filipinas, onde é conhecida como "*lubag*" do dialeto local que significa "torcido". É caracterizada por uma combinação de distonia e parkinsonismo, e é a única DYT com neurodegeneração documentada. A penetrância é completa nos homens. A variante patogênica exata ainda aguarda definição[7].

- DYT-PRKRA: forma de distonia com envolvimento oromandibular proeminente, disfagia e retrocolo. As características parkinsonianas são leves ou ausentes e não respondem à levodopa[12].

- DYT-ATP1A3: caracterizada por uma distonia de início rápido com parkinsonismo (bradicinesia e instabilidade postural), gradiente rostro-caudal (face > braço > perna) com envolvimento de regiões bulbares e nenhuma resposta à levodopa. Ansiedade, depressão e crises ictais já foram descritas. A idade de início varia de 4 a 55 anos. Os deflagradores descritos desta condição clínica são: febre, estresse psicológico e uso abusivo do álcool. Após a instalação desta condição clínica geralmente a sintomatologia estabiliza com pouca melhora e, episódios subsequentes podem causar pioras abruptas. A penetrância deste traço genético é incompleta. As variantes patogênicas no gene *ATP1A3* podem causar hemiplegia alternante na infância caracterizada por episódios de fraqueza e/ou distonia, crises ictais e declínio cognitivo[13].

- DYT-SGCE: caracterizada por uma combinação de mioclonia e, na maioria das vezes, distonia. Muitos heterozigotos para a variante patogênica *SCGE* desenvolvem sintomas psiquiátricos em associação ou ao invés do distúrbio de movimento. O imprinting materno do *SCGE* explica porque a maioria dos acometidos herda a variante

patogênica do pai (herança AD)[14].

- PxMD-PNKD (discinesia paroxística não cinesiogênica): os ataques geralmente são uma combinação de distonia, atetose, coreia, e balismo, duração de minutos a horas e, na maioria dos indivíduos afetados, podem ocorrer várias vezes em 1 semana. Os ataques podem ser precipitados por: ingesta de álcool ou cafeína, estresse, fome, fadiga e uso de tabaco. Duas variantes do PNKD (anteriormente MR-1) missense patogênicas (NM_015488.4:-c.20C>T (p.Ala7Val) e NM_015488.4:c-26C>Tp.Ala9Val) são causas de discinesia paroxística não cinesiogência[7].

- PxMD-PRRT2 (discinesia paroxística cinesiogênica): os ataques são constituídos principalmente por distonia, coreoatetose e balismo e são deflagrados por movimentos súbitos, início geralmente ocorre na infância ou na adolescência, podem durar vários minutos e ocorrer até 100 vezes por dia. Variantes heterozigotas missense ou variante truncada PRRT2 foram identificados como causa da DYT-PRRT2 assim como dos distúrbios alélicos; convulsões benignas da infância, epilepsia rolândica, discinesia paroxística induzida por exercício e cãimbra do escrivão. Os fenótipos associados às variantes patogênicas no PRRT2 incluíam alta frequência de enxaqueca e enxaqueca hemiplégica[7].

- PxMD-SLC2A1 (discinesia paroxística induzida por exercício): os ataques se caracterizam por uma combinação de coreia, atetose e distonia nas regiões do corpo exercitadas sendo os membros inferiores a região corporal mais frequentemente acometida. Os ataques duram de minutos até uma hora e ocorrem após exercício físico prolongado. A variante patogênica SLC2A1 pode se associar a fenótipos variados incluindo discinesia paroxística cinesiogênica, discinesia paroxística não cinesiogênica, ataxia episódica e miotomia. Outras manifestações incluem: epilepsia, anemia hemolítica e enxaqueca[7].

- PxMD-ECHS1 (discinesia paroxística relacionada com ECHS1): variantes patogênicas bialélicas ECHS1 são tipicamente associadas às intensas síndromes leigh like de início na infância. Porém, recentemente, fenótipos mais leves têm sido descritos com variantes patogênicas bialélicas ECHS1 como distonia paroxística induzida por exercício com envolvimento proeminente axial (por exemplo, opistótono). Os ataques iniciam entre 2 e 4 anos de idade e, entre as crises, algumas crianças são assintomáticas e outras demonstram quadro leve a moderado da síndrome leigh like (problemas na fala, disfagia, envolvimento piramidal e prejuízo cognitivo). Hiperintensidades palidais ao exame de ressonância magnética de crânio são muito características[7].

As distonias complexas apresentam a distonia com características atípicas frequentemente associadas a outros sinais neurológicos como: distonia sustentada no repouso, envolvimento proeminente de língua e musculatura perioral, por exemplo, o *risus sardonicus*, sinais piramidais ou cerebelares, ataxia, anormalidades oculomotoras, distúrbios cognitivos, perda auditiva, comprometimento intelectual e crises convulsivas.

A lista das distonias complexas é longa e bastante complicada e agrupá-las em 1) hereditárias ou associadas a distúrbios metabólicos; e 2) adquiridas por lesão cerebral, drogas ou causas psicológicas tem se mostrado útil.

A descrição das distonias complexas não será abordada neste capítulo.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das distonias é primariamente clínico. A investigação adicional e a necessidade de exames complementares, vai depender da anamnese, exame neurológico e exame clínico.

Importante durante a investigação relacionar medicações e substâncias em uso, com objetivo de descartar quadro secundário a uso de medicamentos,

como uso de antipsicóticos.

Algumas distonias primárias, como por exemplo distonias focais após 40 anos, na maioria das vezes não necessita avaliações complementares.

Os testes genéticos podem ser úteis, mas ainda são pouco utilizados pelo custo e disponibilidade, sendo mais utilizados em pesquisas clínicas e epidemiológicas.

Exames sugeridos como investigação basal de quadros distônicos, em pacientes abaixo de 40 anos: ressonância magnética de crânio, pesquisa de doença de Wilson (exames de função hepática, dosagem sérica de ceruloplasmina, dosagem de cobre na urina de 24h e pesquisa de anel de Kaiser-Fleischer por exame de lâmpada de fenda).

Exames de imagem molecular (PET e SPECT) podem ajudar na diferenciação de distonias dopa-responsivas e quadros de parkinsonismo juvenil ou ainda na observação de lesões relacionadas a quadros hipóxicos.

## TRATAMENTO

O tratamento das distonias ainda é sintomático e realizado de acordo com sua apresentação clínica.

De maneira geral, atuam promovendo alívio temporários dos sintomas, pois ainda não há tratamento curativo descrito.

### Drogas Dopaminérgicas

Levodopa: para pacientes em qualquer idade com quadro de distonia generalizada, sempre deve ser realizado prova terapêutica com levodopa. É um teste fundamental para diferenciar distonias dopa-responsivas de outras formas. A resposta é bem evidente e suficiente para fechar o diagnóstico de distonia dopa-responsivas.

Dose sugerida: 100mg 1 a 4 x/dia, por pelo menos 4 semanas.

### Drogas anticolinérgicas

As medicações anticolinérgicas, ainda são consideradas as mais efetivas no tratamento das distonias generalizadas, ainda que possam ser utilizadas em outros tipos de distonias. A mais utilizada é o triexifenidila. Caso não haja resposta ao uso de levodopa, pode utilizar-se das drogas anticolinérgicas como o biperideno e a triexifenidila[15].

Essas drogas também podem ser utilizadas nas distonias agudas induzidas por drogas (como a metoclopramida). Pacientes pediátricos e jovens normalmente toleram melhor altas doses.

Doses sugeridas: biperideno e triexifenidila: iniciar com doses baixas 1 a 2 mg e escalonar conforme a necessidade (boa resposta com doses entre 15 a 30 mg/dia)

### Outras drogas

Medicamentos benzodiazepínicos, como o clonazepam, lorazepam e diazepam, são considerados tratamentos de segunda ou terceira linha. Podem ser utilizados, usualmente sendo mais eficazes quando associado a anticolinérgicos. Diazepam e clonazepam são preferíveis pela sua meia-vida mais prolongada.

Doses sugeridas: diazepam – 6 a 20mg/dia

Clonazepam: 2 a 4 mg/dia

O baclofeno pode promover alívio sintomático em alguns casos de distonia primária, focais e generalizadas, e secundária das crianças. Em casos graves de distonias generalizadas refratárias, pode ser feito em bomba de infusão intra-tecal.

Doses sugeridas: 20 a 120 mg/dia

Relaxantes musculares como ciclobenzaprina, tizanidina e carisoprodol, entre alguns outros, não disponíveis no mercado brasileiro, são utilizados ainda que as evidências de benefício venham de relatos de caso e da experiência dos médicos prescritores.

Outras drogas: carbamazepina, fenitoína

e tetrabenazina (não disponível no mercado brasileiro). Canabinoides são descritos em alguns relatos de caso e pequenas séries de estudos, com resultados dúbios, porém, o número de publicações vem crescendo a respeito dos possíveis efeitos terapêuticos dos derivados canabinoides em doenças neurológicas e seu uso em pacientes portadores de distonia, nos quais parece haver melhora sintomática, porém são necessários estudos adicionais[16].

## Toxina botulínica

É o tratamento de escolha para distonias focais como blefaroespasmo, espasmo hemifacial, câimbra do escrivão, distonia cervical, entre outras. A aplicação deve ser feita por profissional experiente e treinado, diretamente nos músculos afetados[17].

## Tratamento cirúrgico

Pacientes com falha ao tratamento medicamentoso, podem ser encaminhados para a realização de procedimentos cirúrgicos.

Atualmente, o mais utilizado, para pacientes com distonia generalizada e distonia cervical é o implante de eletrodo de estimulação cerebral profunda (DBS) em pálido interno[18].

## Terapias adjuvantes e novas técnicas

Terapias complementares como fonoterapia, fisioterapia, terapia ocupacional, psicoterapia e atividades físicas direcionadas para o tipo de distonia do paciente devem ser reforçadas com o intuito de reabilitar os pacientes e prevenir complicações.

A literatura das abordagens de reabilitação na distonia é marcada por significativa heterogeneidade de técnicas de intervenção, tornando um pouco difícil reunir resultados e generalizar descobertas. Seu estudo é também difícil devido ao desafio em projetar condições de controle verdadeiramente cegas como comparadores. Ainda assim, as técnicas de reabilitação são encorajadas, principalmente se associadas entre elas, aumentando sua possibilidade de eficácia[15].

Estimulação magnética transcraniana: estudos relacionados ao benefício terapêutico em pacientes com distonia, que não obtiveram resposta satisfatória com aplicação de toxina botulínica ou não são candidatos a estimulação cerebral profunda. Os estudos atuais têm sido limitados a demonstrar benefícios a longo prazo dessas abordagens, mas têm apontado benefícios de curto prazo ou mudanças fisiológicas que podem sugerir potencial para impacto positivo na distonia, principalmente para distonia cervical e focal de mão[15].

## REFERÊNCIAS


1. Klein C, Fahn S. Translation of Oppenheim's 1911 paper on dystonia. Mov Disord. 2013;28(7):851-862.

2. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, *et al*. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord. 2013;28(7):863-873.

3. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2012;27(14):1789–1796.

4. Pedroso JL, Ferraz HB. Transtornos do Movimento, Ataxias e Outros Transtornos Motores Neurodegenerativos. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2017. p. 73–82.

5. Ribot B, Aupy J, Vidailhet M, *et al*. Dystonia and dopamine: From phenomenology to pathophysiology. Prog Neurobiol. 2019;182:101678.

6. Vitek JL. Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. Mov Disord. 2002;17(3):S49-62.

7. Klein C, Lohmann K, Marras C, Münchau A. Hereditary Dystonia Overview. 2003. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.

8. Klein C. Genetics in dystonia. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20(1):S137-142.

9. Lohmann K, Klein C. Update on the Genetics of Dystonia. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017;17(3):26.

10. Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, *et al*. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. Mov Disord. 2016;31(4):436-457.

11. Carvalho PA, Fuchs T, Borges V, *et al*. Screening of Brazilian families with primary dystonia reveals a novel THAP1 mutation and a de novo TOR1A GAG deletion. Mov Disord. 2010;25(16):2854–2857.

12. Camargos S, Scholz S, Simón-Sánchez J, *et al*. DYT16, a novel young-onset dystonia-parkinsonism disorder: identification of a segregating mutation in the stress-response protein PRKRA. Lancet Neurol. 2008;7(3):207-215.

13. Carvalho PA, Sweadner KJ, Penniston JT, *et al*. Mutations in the Na+/K+ -ATPase alpha3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism. Neuron. 2004;43(2):169–175.

14. Borges V, Aguiar Pde C, Ferraz HB, Ozelius LJ. Novel and de novo mutations of the SGCE gene in Brazilian patients with myoclonus-dystonia. Mov Disord. 2007;22(8):1208-1209.

15. Bledsoe IO, Viser AC, San Luciano M. Treatment of Dystonia: Medications, Neurotoxins, Neuromodulation, and Rehabilitation. Neurotherapeutics.2020;17(4):1622–1644.

16. Mascia MM, Carmagnini D, Defazio G. Cannabinoids and dystonia: an issue yet to be defined. Neurol Sci. 2020;41(4):783-787.

17. Spiegel LL, Ostrem JL, Bledsoe IO. FDA Approvals and Consensus Guidelines for Botulinum Toxins in the Treatment of Dystonia. Toxins. 2020;12(5):332.

18. Jinnah HA. Medical and Surgical Treatments for Dystonia. Neurologic Clinics. 2020;38(2):325–348.

# CAPÍTULO 35

# TRATAMENTO CIRÚRGICO DA DISTONIA

**Paulo Roberto Franceschini**

**Bernardo Assumpção de Mônaco**

**Paulo Henrique Pires de Aguiar**

## INTRODUÇÃO, CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO

O termo distonia foi inicialmente utilizado por Oppenheim, em 1911, para descrever um distúrbio de movimento que, em certos indivíduos, se apresentava com hipotonia em repouso e hipertonia quando estes realizavam movimentos voluntários[1]. Desde então, várias características clinicas foram descritas e os conceitos evoluíram até que, em 2013, a definição pelo consenso internacional estabelece que distonia é: "um distúrbio de movimento caracterizado por contrações musculares intermitentes ou sustentadas causando posturas, movimentos anormais, frequentemente repetitivos, ou ambos; movimentos distônicos são tipicamente padronizados, em torção ou podem ser combinados com tremor; distonia é frequentemente iniciada ou piorada por ações voluntárias e são associadas com o fluxo de ativação muscular"[2-4].

O consenso internacional trouxe a classificação mais recente sobre os diferentes tipos de distonias demonstrados na Tabela 1: Esta classificação divide em dois eixos principais e independentes que trabalham conjuntamente: características clínicas e etiologia. Em características clínicas destacam-se a idade de início, padrões de distribuição corporal e temporal e demais alterações associadas. No eixo etiologia procura-se definir o padrão de herança e se existe alguma causa definida ou lesão estrutural nos estudos de neuroimagem[2,5].

A classificação de 2013 foi desenvolvida para melhorar sua utilização nos cenários clínicos e de pesquisa. Desta maneira, com a aplicação de cada domínio desta Tabela determina-se um diagnóstico mais preciso com impacto direto na decisão acerca do tratamento. A classificação correspondente às regiões do corpo afetadas guiam testes diagnósticos e recomendações de tratamento. Pacientes adultos com distonia focal ou segmentar raramente necessitam de investigação aprofundada, pois dificilmente descobre-se uma causa definida e estes casos são referidos para tratamento com toxina botulínica, por exemplo. Por outro lado, para pacientes com comprometimento generalizado ou hemidistonia, recomenda-se investigação genética e estrutural para definir a etiologia e nestas situações tratamento com medicações e cirurgia pode ser necessário[2,3,5,6]. A idade de início também tem importância na investigação e prognóstico, como por exemplo, em casos de início na infância onde podemos encontrar doenças metabólicas herdadas e com evolução podendo não ser satisfatória. As distonias que iniciam mais tarde na infância ou adolescência também podem ter causas definidas podendo ser condições neurodegenerativas e podendo ser evolutivas se apresentando como forma generalizada[3,7]. A classificação com relação ao padrão de evolução temporal tem importância e pode indicar um padrão sindrômico podendo indicar causas subjacentes. Em distonias que iniciam na fase adulta, por exemplo, o segmento inicialmente afetado pode determinar o risco de disseminação ou comprometimento de outras partes do corpo. Aproximadamente metade dos pacientes com blefaroespasmo cursam com comprometimento da parte inferior da face dentro de cinco anos de

evolução da doença[8]. Em contrapartida, apenas 20% dos pacientes com distonia cervical evoluem com comprometimento de outros segmentos. Já em situações de distonia com início agudo deve-se pensar em exposição a neurolépticos, início de síndrome combinada com parkinsonismo de evolução rápida ou transtorno conversivo. Por outro lado, a evolução lenta e progressiva ao longo do tempo pode indicar causas metabólicas subjacentes ou processo neurodegenerativo. Existem também outras formas ou padrão temporal como a variação diurna sugestiva de dopa responsiva ou a forma intermitente que sugere uma das formas discinéticas paroxísticas. Finalmente, a classificação em distonia isolada (previamente primária) versus combinada (antes chamada de distonia plus ou heredodegenerativa) foi introduzida para enfatizar a importância de padrões sindrômicos que consequentemente podem direcionar para condições específicas. Através da classificação e delineamento das características clínicas é possível reduzir a lista de possibilidades ou condições já que estudar geneticamente todas as formas de distonia acaba sendo inviável. Os eixos de características clínicas e etiológicas se complementam e servem para tentar prever um diagnóstico ou quadro sindrômico que então apontará sua correta e mais precisa investigação e tratamento, conforme Figura 1: A Tabela 2 contém a lista das distonias hereditárias chamadas de DYT. O Quadro 1 contém a lista das principais etiologias.

## TRATAMENTO

O tratamento das distonias é individualizado e personalizado para cada paciente. Opções de tratamento cirúrgico são importantes para casos refratários aos tratamentos convencionais medicamentosos ou com toxina botulínica. O objetivo do tratamento é melhorar sintomas motores, aliviar dor e contraturas e prevenir complicações ortopédicas[9,10]. Para o tratamento medicamentoso com exceção das distonias levodopa responsivas utilizamos tetrabenazina, benzodiazepínicos e baclofeno; muitas vezes estes tratamentos têm pouco eficácia. Para as distonias focais o padrão-ouro de tratamento ainda é a utilização de toxina botulínica que para um subgrupo de pacientes não traz efeito significativo, possivelmente relacionado com resistência[10,11]. Dentre as opções para tratamento cirúrgico temos os procedimentos ablativos e a Estimulação Cerebral Profunda ou chamada cirurgia de Deep Brain Stimulation (DBS).

### Estimulação Cerebral na Distonia

Embora a patofisiologia das distonias ainda não seja claramente bem definida, acredita-se que exista uma desorganização funcional no circuito tálamo córtico basal[12]. Recentemente outros estudos apontam para envolvimento de outras estruturas como tronco cerebral e cerebelo na gênese das distonias[13-15]. Inicialmente, na década de 60 e 70, eram realizados procedimentos ablativos com palidotomias e talamotomias como principais modalidades além de outros alvos. Os resultados cirúrgicos não eram homogêneos e ainda demonstravam alta incidência de complicações, especialmente devido ao fato de serem bilaterais[16]. Alguns autores já haviam tentado DBS antes da década de 1980[17-20]. Na década de 1990 alguns autores descreveram resultados positivos para os procedimentos ablativos com alvo no Globo Pálido porção póstero ventral na doença de Parkinson (DP), sendo efetivo para rigidez, discinesias e *freezing* de marcha. Como as discinesias e distonia do Parkinson são similares à distonia generalizada, a palidotomia também foi realizada para esta condição com resultados positivos[21-30]. Durante este período, a cirurgia de DBS para Parkinson com alvo no núcleo subtalâmico (STN) e porção ventral intermédia do tálamo (Vim) tinha sido estabelecida como tratamento sintomático dos sintomas motores. A superioridade do DBS sobre procedimentos ablativos para DP e tremor foi demonstrada devido à facilidade de ajustes e reversibilidade deste método que resultam em menor incidência de complicações. Atualmente o DBS se tornou o tratamento cirúrgico preferencial na DP e vários tipos de tremor. No entanto, é interessante que não há estudos

randomizados comparando DBS e palidotomia para distonias. Os procedimentos de DBS com alvo no globo pálido interno (GPI) foram adaptados desde o final da década de 1990, sem uma evidência científica significativa de superioridade sobre os procedimentos ablativos, com a suposição de que DBS fosse melhor pela sua reversibilidade e facilidade de programação[31]. Nos últimos 20 a 30 anos, o procedimento de DBS com alvo no GPI tornou-se um tratamento padrão e estabelecido para distonia generalizada e outras formas de distonia. Sua eficácia e efeito estável no longo prazo também já foram demonstrados ao longo do tempo[32-37]. Outros alvos como STN também podem ser utilizados como local preferencial de tratamento com DBS nas distonias seja como alvo primário ou até como resgate em caso de falha ou ineficácia com GPI[38-40].

Através da DBS no GPI para as distonias, acredita-se que o efeito positivo esteja relacionado com efeito neuromodulatório a nível dos gânglios da base e local com modificações no funcionamento dos neurotransmissores. Através da estimulação, ocorrem modificações no traçado eletroencefalográfico e efeitos modulatórios corticais também. O efeito neuromodulatório reestabeleceria o funcionamento entre córtex e núcleos da base melhorando os sintomas motores[41-43].

## Indicação cirúrgica

Já está bem estabelecido que as distonias generalizadas de início precoce com positividade para DYT-1 são as melhores indicações para DBS com alvo no GPI. Outras distonias primárias generalizadas não hereditárias com início na vida adulta também podem responder bem ao DBS[44-46]. Também já foi demonstrado e é conhecido que início precoce e duração curta da doença são fatores de bom prognóstico com DBS nas distonias. Sintomas proximais e de tronco tendem a responder melhor com a terapia em comparação com sintomas cervicais e distais de extremidades. Alguns pacientes podem permanecer com dificuldades a nível distal com escrita, por exemplo, mesmo após terem controlado bem outros sintomas com DBS. A distonia cervical residual após DBS, por exemplo, pode necessitar de tratamento com toxina botulínica ou até mesmo de procedimentos periféricos com denervação indicados para casos específicos e selecionados. No aconselhamento sempre é importante mencionar que dificuldades de articulação da fala podem ser refratários ao DBS[47,48]. Pacientes com distonia cervical fásica ou complexa ou distonia orofacial (síndrome de Meige) podem ser bom candidatos à terapia com DBS-GPI se os sintomas são refratários à toxina botulínica[49-55]. É, geralmente, aceito e conhecido que distonias secundárias não respondem bem a terapia com DBS quando comparado com distonias primárias. No entanto, distonias tardias secundárias ao uso de medicações antipsicóticas podem ter uma ótima resposta ao DBS comparável com as distonias primárias[56-62]. Ainda em relação às distonias secundárias como, por exemplo, na paralisia cerebral, existem relatos do uso de DBS com graus variáveis de resposta, na maioria das vezes modestos, principalmente relacionado com a fisiopatologia destas formas de distonia e por causa da heterogeneidade de sintomas e combinação com espasticidade e atetose[63-65]. Nestas situações de paralisia cerebral ou de distonias espásticas existem também outras formas de tratamentos e que são personalizados para a necessidade de cada paciente, como por exemplo, todas as formas de tratamentos ablativos (rizotomias), neurotomias de nervos periféricos e formas reversíveis, como o uso de baclofeno por via intratecal ou, até mesmo, intraventricular, para as causas centrais a nível de cérebro podendo apresentar excelente resposta[66-72]. Muitos casos de distonia espástica também configuram indicação ou necessidade de terapia dupla com bomba de infusão com baclofeno e DBS. Para muitos casos de distonia secundária com comprometimento severo, mesmo com modesta melhora objetiva dos sintomas após DBS, o tratamento ainda pode ter um impacto positivo na melhora de qualidade de vida destes pacientes no longo prazo. Exames de

imagem são fundamentais antes de procedimentos invasivos, como DBS, para ajudar no diagnóstico bem como identificação de lesões estruturais. Procedimentos prévios ablativos como talamotomias ou palidotomia não são contraindicações para DBS posteriormente[73-75]. Atualmente o principal alvo para distonia no DBS é o GPI e evidências sobre alvos como Vim ainda são poucas. Possivelmente, DBS-Vim pode ser uma alternativa para a distonia do escrivão e outros autores recomendam ainda talamotomias para estes casos ou para distonia do músico acometendo focalmente a mão, pois são de apresentação unilateral e não teríamos os riscos relacionados com os implantes[76-78].

## ALVOS

O GPI na porção sensório motora é considerado ainda como o alvo de eleição para as distonias[79-82]. Alguns autores ainda discutem sobre qual seria a melhor localização dentro da área sensório-motora do GPI. As coordenadas indiretas para o GPI são 2 mm anterior do ponto médio comissural (MC), 4 mm abaixo da linha MC e em média 20mm lateral à linha MC. A lateralidade é ajustada de acordo ou em relação ao trato óptico nas sequências ponderadas em T2 da ressonância magnética (RM) de crânio (usualmente logo acima do trato óptico). Este ponto é o mesmo proposto por Laitinen para palidotomias. Os parâmetros indiretos de localização fornecidos pelo Atlas de Schaltenbrand são usualmente confrontados com métodos de localização direta com RM de maior definição associados a sequências específicas para melhor visualização dos núcleos da base e alvos, como GPI e STN, bem como relação com as estruturas adjacentes. Estes métodos de visualização facilitam a visualização com nitidez do GPI e divisão pela lâmina medular interna com o Globo Pálido Externo (GPE)[22,83,84] . Algumas sequências de alta definição em T1, chamadas de FGATIR (que possibilitam a melhor identificação dos limites entre GPI e GPE), fazem parte do protocolo de imagens obtidas em RM pré-operatórias de DBS[85].

Alguns autores e centros defendem como alvo alternativo de DBS nas distonias o STN[86]. O STN já possui considerável e estabelecida evidência como alvo de escolha na DP. Entretanto, os mecanismos de controle ou a fisiopatologia na distonia não são completamente compreendidos. Em DBS-STN para distonia podemos melhorar a distonia pela estimulação de fibras entre o GPI e núcleo ventral oral do tálamo que estão localizadas dorsalmente ao STN e que chamamos fascículo lenticular ou área H/Campos de Forel. Na estimulação com baixo estímulo ou voltagem nessa localização, os pacientes podem melhorar os sintomas distônicos[87-91].

Mais recentemente, o cerebelo tem recebido atenção como promissor alvo no tratamento dos movimentos anormais incluindo as distonias devido à sua importância em termos de complexidade de conexões relacionadas com os circuitos motores. Até o momento, não dispomos de estudos recomendando seu uso rotineiro, como temos com os demais alvos mencionados. No entanto, alguns trabalhos relatam melhora dos sintomas de distonia em casos secundários à paralisia cerebral com DBS no cerebelo[92-94].

## PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

O procedimento cirúrgico difere entre os diferentes centros do mundo, conforme demonstrado por Abosch *et al*. em um estudo de 2013, sendo difícil determinar qual a melhor técnica[95]. Alguns centros preferem sistemas com braço robótico ou até os sistemas chamados de *frameless* ou *mini frame*[96-98]. Muitos centros ainda preferem os sistemas tradicionais com estereotaxia e arco. Muitos cirurgiões e centros acadêmicos com volume significativo de procedimentos para movimentos normais utilizam de rotina monitorização neurofisiológica, ou chamado micro-registro [*microelectrode recording* (MER)], para melhor localização do alvo funcional e correlação com alvo anatômico, confrontando também com o exame clínico intraoperatório do paciente quando este for operado acordado, etapa

que chamamos de macro-registro.

Para procedimentos de DBS em distonia, na maioria das vezes, operamos estes pacientes com anestesia geral (em função dos movimentos distônicos, interferência com colocação do arco de estereotaxia, precisão do procedimento e imprecisão dos exames de imagem), tendo como parâmetros de localização o MER e a visualização direta do alvo. Muitos centros dispensam o uso de MER, que é considerada uma ferramenta opcional. O seu uso tem algumas potenciais desvantagens como alto custo e risco de provocar sangramentos intraperenquimatosos, principalmente relacionados com o número de passagens da agulha de registro além de prolongar o procedimento cirúrgico[99,100]. O risco de sangramentos utilizando MER, no entanto, é considerado baixo.

Outra modalidade de monitorização é o uso de potencial evocado visual (*visual evoked potential* VEP) para localizar proximidade com o trato óptico. Em crianças a utilização de anestesia geral é a rotina para a maioria dos centros e obtenção da RM de planejamento obtida no dia anterior ou no mesmo dia do DBS (o planejamento do procedimento e escolha de alvo + trajetória são realizados em exame de imagem recente devido ao constante crescimento do crânio). Além disso, em crianças, os eletrodos podem ser implantados mais profundamente devido ao crescimento do cérebro, prevendo o tracionando destes e potencial saída do alvo de escolha.

Quando possível, em nosso centro, preferimos realizar o procedimento com o paciente acordado e colocando o *frame* de estereotaxia com o paciente acordado e anestesia local utilizando uma solução diluída com lidocaína e bicarbonato de sódio, aumentando a latência e diminuindo o desconforto das infiltrações por tornar o pH da mistura menos ácido. Utilizamos de rotina o *frame* Leksell G (Elekta). A fixação do *frame* leva em média 20 min e, após, o paciente é levado para realizar a tomografia computadorizada (TC) de crânio com sequência volumétrica – exame de referência que será fusionado com a RM e planejamento cirúrgico prévio, obtidos na véspera do procedimento. O ângulo de entrada e trajetória são planejados evitando passagem pelo sistema ventricular. Os orifícios de trepanação são usualmente feitos anteriormente à sutura coronal e lateralmente à linha média entre 3,5 e 4 cm. Na sala de cirurgia, o paciente é posicionado com a cabeça ligeiramente fletida em torno de 10 a 15 graus e o *frame* é fixado à mesa cirúrgica. Se o paciente for operado acordado, uma leve sedação é realizada durante o momento inicial de abertura e trepanações. Em nosso centro, preferimos tricotomia total para melhor visualização da conformação craniana do paciente e realizamos incisões retilíneas e separadas. Não observamos aumento do índice de infecções relacionados ao tipo de incisão. Utilizamos antibióticos por pelo menos 48h de pós-operatório. A abertura da dura-máter é cuidadosa, evitando-se sangramentos desnecessários e o suficiente para visualização do córtex e melhor identificação do ponto de entrada da cânula de MER evitando vasos corticais. Cola biológica é sempre utilizada para evitar saída de líquor e minimizar ocorrência de pneumoencéfalo e desvio das estruturas profundas do cérebro (*brain shift*). Acreditamos que, desta forma, nossa acurácia seja maior. Normalmente utilizamos, na maioria dos casos, passagem única de eletrodo de MER. Após esta etapa, se estivermos satisfeitos com o traçado eletrofisiológico, efetuamos a passagem do eletrodo de DBS e, subsequentemente, a etapa de macro-estímulo, caso o paciente esteja sendo operado sem anestesia geral. Quando realizamos macro-estímulo utilizamos 130 Hz de frequência, testamos os contatos com estímulo bipolar em toda sua extensão com intensidades de até 4,5 volts e comprimento de onda (até 200 µs). Quando não temos efeitos piramidais ou de cápsula com estes parâmetros, estamos seguros, ou seja, estamos bem localizados dentro do alvo pretendido. Em caso de para-efeitos da estimulação com baixo estímulo, uma possível correção deve ser considerada. Após esta etapa, o eletrodo é fixado e utilizamos de rotina os dispositivos específicos de acordo com a marca dos implantes que estão sendo utilizados. Controle radioscópico é realizado após a colocação dos dois

eletrodos e a tunelização, e a internalização do sistema é realizada com o paciente sob anestesia geral. Após o procedimento, o paciente realizará, no dia seguinte, uma TC de controle para exclusão de complicações pós-operatórias e para fusão com a RM prévia facilitando uma posterior programação e cálculo de precisão ou acurácia.

## ESTIMULAÇÃO

Geralmente, os parâmetros de estimulação para DBS-GPI são maiores nas distonias em comparação com a DP, quando o alvo é o STN. O GPI é um alvo maior e nas distonias, normalmente, os efeitos obtidos ou melhora costumam aparecer no longo prazo através da estimulação crônica. Os parâmetros mais comuns para GPI são 130 a 185 Hz, 210 a 450 µs de comprimento de onda e 1,5 a 5 V de estímulo, mas estes variam entre os diferentes centros. Alguns centros utilizam parâmetros similares como na DP, enquanto outros preferem largura de pulso maiores como 450 µs e baixo estímulo (ao redor de 1,5 V). Não existem parâmetros universais e unânimes e, quando programamos um paciente, a estimulação é personalizada bem como escolha do melhor contato.

Para os casos de distonia, trabalhamos com grupos de estimulação, facilitando e otimizando o avanço da terapia, já que para estimulação do GPI demoravam alguns dias para o paciente apresentar para-efeitos. Em geral, quando realizamos mudanças na programação temos efeitos imediatos (relacionados com STN), efeitos de médio prazo e efeitos de longo prazo. Trabalhando com grupos de estimulação e com o controle do paciente, conseguimos conhecer adequadamente qual o melhor conjunto de parâmetros para cada caso, melhorando o resultado no longo prazo. Se a alta frequência não funcionar adequadamente pode-se tentar baixa com 60 a 80 Hz, de acordo com alguns estudos[101, 102]. Usualmente, utilizamos os contatos 0 e/ou 1 com estímulo monopolar, duplo monopolar ou bipolar (3 a 3,5 V ou miliamperes (mA) / corrente contínua), 130 Hz e comprimento de onda iniciando em 80-100 µs. Ao longo do seguimento, os parâmetros podem modificar de acordo com a necessidade[103]. Utilizamos como referência para adequação de seguimento e início do teste de contato a programação com o algoritmo utilizado pelo serviço de DBS do *Toronto Western Hospital*[103].

## EFEITOS COLATERAIS E COMPLICAÇÕES

O efeito colateral mais comum após DBS-GPI bilateral para distonia é a disartria. Provavelmente, a disartria seja ocasionada pela estimulação sobre o trato córtico-bulbar, localizado na cápsula interna (porção póstero-medial). Para evitar este efeito colateral (disartria ou efeitos à nível de cápsula) o eletrodo deve ficar confinado dentro do GPI com macroestímulo sem efeitos colaterais até 4 volts de estimulação. Complicações relacionadas com os implantes são as mais comuns, especialmente as infecções. Infecção intracraniana é rara nos diversos estudos reportados, no entanto, relacionada com subcutâneo pode chegar até 5% ou mais dependendo do centro. A maioria dos estudos recomenda a remoção de parte ou de todo conjunto de implantes. Muitos cirurgiões optam por tentar salvar o sistema/ implantes através de desbridamento, fechamento cuidadoso e utilização de antibióticos por tempo variável dependendo dos estudos, mas geralmente entre 4 a 6 semanas. Muito pacientes conseguem salvar ou evitar infecção dos eletrodos cerebrais e, após tratamento da infecção, são submetidos a novo procedimento para recolocação das extensões e/ou gerador. Em casos relacionados com infecção, especialmente se o paciente estiver sob estimulação crônica, devemos desligar a estimulação antes de proceder com a remoção dos implantes. Se o paciente não tolerar ficar sem a terapia, então, procedimentos ablativos como palidotomia devem ser considerados. Alguns estudos apontam para possível desenvolvimento de sintomas bradicinéticos semelhantes à DP pela estimulação do GPI na distonia. Esta é uma justificativa para utilização do STN como alvo preferencial por alguns centros e cirurgiões para evitar tal complicação[104,105].

## DISCUSSÃO

DBS com alvo no GPI para distonia refratária é um dos principais e mais estabelecidos tratamentos pela literatura com nível de evidência que varia desde classe I (distonia generalizada) até classe IV (distonias adquiridas e combinadas) [106]. Algumas questões ainda são discutidas como, por exemplo, a escolha do alvo no GPI ser a porção mais profunda deste onde as fibras da *ansa lenticularis* se localizam. Entretanto, muitos neurocirurgiões ou neurologistas especializados em distúrbios do movimento utilizam não só o contato 0 (ventral), mas também outros contatos longe destas fibras. Consequentemente, não sabemos ainda qual o melhor local para estimular no GPI. Algumas perguntas ainda são fundamentais como, por exemplo: 1) quando o tratamento medicamentoso não é suficiente?; 2) como selecionar melhor os candidatos para DBS?; 3) qual o segmento do GPI que devemos estimular ou será o STN um alvo superior?; 4) ainda existe espaço para palidotomia nas distonias?; e 5) denervação periférica ainda pode ser utilizada para distonia cervical?[33].

A resposta em relação ao DBS é variável e pode depender da etiologia e de fatores clínicos, genéticos e eletrofisiológicos[82,107,108]. O estudo de Andrews *et al.*, de 2010, com 344 pacientes (10 com distonia mioclônica, 19 com formas heredodegenerativas e 93 com adquiridas) encontrou uma melhora média de 60,7% na escala de *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale* (BFMDRS)[109]. Os resultados de Vidailhet *et al.*, de 2013, demonstram uma melhora de 51% em um ano e 58% em três anos de seguimento em pacientes com distonia generalizada[110]. Um estudo multicêntrico alemão, com 40 pacientes submetidos à DBS-GPI, em pacientes com distonia generalizada e segmentária, demonstrou 48% de melhora[80]. Uma metanálise recente com 24 estudos envolvendo 523 pacientes com distonia generalizada e formas segmentares demonstrou uma significativa melhora após DBS de 65,2%[82]. Os estudos com DBS-STN demonstram melhoras significativas na subescala motora da BFMDRS de 90,8% em seguimento de 5 anos com melhora da qualidade de vida[38].

O tipo mais comum de distonia focal é a distonia cervical ou torcicolo espasmódico que é, frequentemente, refratário ao tratamento convencional. Um estudo recente com 62 pacientes submetidos a DBS-GPI demonstrou benefício com estimulação e melhora significativa de até 41% na escala de TWSTRS (*Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*)[111]. Outros estudos com DBS-GPI também demonstram melhora de 47,6 a 70% no longo prazo de até 10 anos de seguimento[112]. Alguns pacientes com resposta não satisfatória com DBS-GPI podem melhorar com denervação periférica subsequente, no entanto, uma metanálise de Ravindran *et al.*, de 2019, comparando DBS *versus* denervação para distonia cervical, não demonstrou diferença significativa na redução da escala TWSTRS[113,114].

Nas distonias craniocervicais incluindo a síndrome de Meige, a resposta com DBS-GPI pode ser significativa. Reese *et al.*, em 2011, demonstraram, em seguimento de longo prazo de 6,5 anos, uma melhora de 53% na BFMDRS em 12 pacientes[34]. Já Wang *et al.* relataram, em 2016, em seu estudo uma melhora similar de 56% em 69 casos (6 destes com DBS-STN, resultados similares comparados com GPI)[115]. Blefaroespasmo refratário ao tratamento clínico associado ao componente craniocervical tratados com DBS-GPI obtiveram melhora importante dos sintomas de acordo com vários autores[116-118]. Alguns autores obtiveram resultados inconsistentes no blefaroespasmo isolado e na síndrome de Meige[74,119-121]. Normalmente, a resposta na distonia cervical costuma ser melhor em comparação com distonia orofacial[34]. Distonia do escrivão pode responder bem com DBS com alvo talâmico, assim como os tremores distônicos não associados com distonia generalizada e que são, normalmente, refratários aos tratamentos convencionais[77,122-124].

Os pacientes com distonia generalizada respondem bem ao DBS. Vidailhet *et al.*, em 2005, demonstraram em 22 pacientes uma melhora de 46% na escala BFMDRS em seguimento de um ano[79]. Bruggemann, em 2015, relatou uma melhora

de 42 a 61% em seguimento de cinco anos pós-DBS[125]. As distonias generalizadas são normalmente associadas com mutações, chamadas de distonias monogenéticas e designadas com a sigla DYT. As formas que melhor respondem ao DBS são as DYTs 1 e 6[107,121,126]. As distonias DYT 1, que são condições autossômicas dominantes de penetrância baixa (mutação torsina 1ª gene TOR1a), iniciam na infância ou adolescência com comprometimento inicial de um segmento e, posteriormente, dentro de alguns anos se tornam generalizadas[127,128]. De todas as distonias, as DYTs 1 demonstraram os melhores resultados em vários estudos com índices que variam entre 60 a 90% de melhora na escala BFMDRS, no primeiro ano pós tratamento com DBS[107,109,121,126,129-132].

Distonia tardia pode decorrer do efeito de longo prazo das medicações antidopaminérgicas, trazendo incapacidade aos pacientes. Normalmente se manifesta em segmento isolado ou como distonia generalizada afetando o tronco e pode se combinar com discinesia tardia. O prognóstico costuma ser reservado mesmo suspendendo as medicações[133-136]. De maneira geral, as revisões sistemáticas e metanálises de 35 estudos com 117 pacientes que foram submetidos à DBS (maioria GPI) para esta condição obtiveram uma melhora média de 62% na *Abnormal Involuntary Movement Scale* e 76% na FMDRS[137].

Distonias causadas por hipóxia, lesão traumática ou condições neurodegenerativas representam as distonias adquiridas. Evidência científica para DBS neste grupo não é robusta como para outras formas de distonia. Hipóxia perinatal, que se manifesta como paralisia cerebral, é uma etiologia comum para distonia, sendo frequentemente resistente ao tratamento farmacológico. DBS-GPI para paralisia cerebral e distonia mostrou uma melhora modesta de 24% na BMFDRS em 13 casos, segundo Vidailhet, em 2009. De qualquer maneira, a variação em cada paciente mostrou variações significativas desde -7,5% até +55% (melhora). Uma metanálise com 68 casos submetidos a DBS-GPI demonstrou uma melhora modesta de 23,6% e 9,2% nas subescalas motora e incapacidade da BMFDRS em 12 meses. Entretanto, em um estudo de longo prazo com 15 pacientes, foi demonstrada uma melhora de 49% na subescala motora com seguimento médio de 4,4 anos[123,136,138,139].

*Status* distônico é uma indicação específica para DBS. Representa uma condição com risco de vida para o paciente e que pode levar a complicações respiratórias, metabólicas e bulbares necessitando de intubação e ventilação mecânica. Esta condição pode comprometer pacientes já submetidos a tratamento com DBS que por alguma razão passaram por falha súbita dos implantes ou equipamento (normalmente quando o gerador fica sem energia ou falha). *Status* distônico refratário tem sido tratado com talamotomias, palidotomia e, mais recentemente, com DBS (GPI)[140-142].

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento das distonias deve ser multidisciplinar e personalizado. Os procedimentos de DBS são atualmente as principais opções cirúrgicas no tratamento de pacientes com distonia refratária incapacitante, sendo um tratamento de baixo risco, seguro e reversível. Estudos randomizados, controlados e prospectivos já provaram a eficácia e segurança da terapia com DBS no longo prazo para distonias isoladas, idiopáticas ou hereditárias, segmentárias e generalizadas. Os fatores de bom prognóstico para DBS são idade de início precoce, duração de doença curta e mutação DYT 1 presente. Outros alvos como STN ou mesmo o cerebelo podem ser promissores. Procedimentos ablativos, como talamotomias, palidotomias e denervações, podem ser indicados para casos selecionados. Da mesma forma: lesão guiada por ultrassom focado é uma opção. Sistemas de DBS com *close loop* ou sistema de alça fechada associados com eletrodos direcionais e formas mais eficientes de estimulação são promissores e podem melhorar os resultados da terapia, assim como outros avanços tecnológicos.

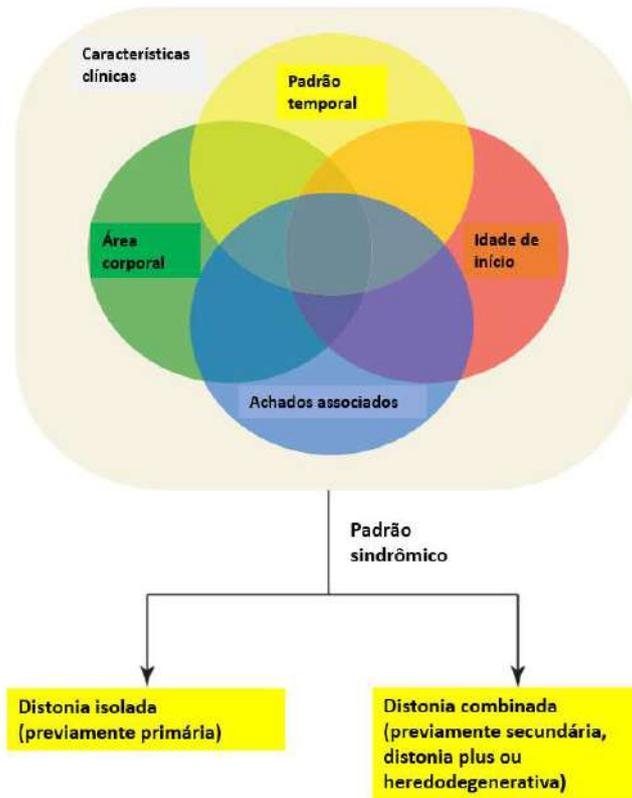



Figura 1: Classificação e delineamento das características clínicas. Os eixos de características clínicas e etiológicas se complementam e servem para tentar prever um diagnóstico ou quadro sindrômico que então apontará sua correta e mais precisa investigação e tratamento.

Fonte: Os autores, 2021.

| Eixo | Dimensões para classificação | Subgrupos |
|---|---|---|
| Eixo I: características clínicas | Idade de início | Infância (nascimento – 2 anos) |
| | | Idade infantil (3 – 12 anos) |
| | | Adolescência (13 – 20 anos) |
| | | Adultos jovens (21 – 40 anos) |
| | | Adultos tardios (41 anos em diante) |
| | Distribuição corporal | Focal (1 região do corpo isolada) |
| | | Segmento ( 2 ou mais regiões contiguas) |
| | | Multifocal (2 ou mais regiões não contiguas) |
| | | Hemidistonia (hemicorpo) |
| | | Generalizada (tronco mais 2 regiões) |
| | Padrão temporal | Curso da doença (estática vs. progressiva) |
| | | Variação de curto prazo (persistente, ação específica, diurna ou paroxística) |
| | Características associadas | Isolada (com ou sem tremor) |
| | | Combinada (com outras características neurológicas ou sistêmicas) |

| | | |
|---|---|---|
| Eixo II: etiologia | Patologia em sistema nervoso central (causa estrutural) | Degenerativa |
| | | Estrutural (lesões estáticas focais) |
| | | Sem patologia degenerativa ou estrutural |
| | Herança | Herdada (ligada ao sexo, mitocondrial ou autossômica dominante ou recessiva) |
| | | Adquirida (lesões cerebrais, drogas, toxinas, vascular ou neoplásica) |
| | Idiopática | Esporádica |
| | | Familiar |

Tabela 1: Classificação das Distonias.

Fonte: Os autores, 2021.

| Símbolo | Gene | Locus | Nome alternativo |
|---|---|---|---|
| DYT1 | TOR1A | 9q34 | Distonia de torsão de início precoce |
| DYT2 | Desconhecido | Desconhecido | Distonia de torsão autossômica recessiva |
| DYT3 | TAF1 | Xq13 | Distonia-parkinsonismo ligados ao X |
| DYT4 | TUBB4 | 19p13.12-13 | Disfonia sussurrante autossômica dominante |
| DYT5a | GCH1 | 14q22.1-q22.2 | Distonia autossômica dominante dopamina responsiva |
| DYT6 | THAP1 | 8p11.21 | Distonia autossômica dominante com predileção crânio cervical |
| DYT7 | Desconhecido | 18p (questionável) | Distonia autossômica dominante primária cervical |
| DYT8 | MR1 | 2q35 | Discinesia paroxística não cinesigénica |
| DYT9 | SLC2A1 | 1p35-p31.3 | Coreoatetose episódica / Espasticidade (semelhante com a DYT18) |
| DYT10 | PRRT2 | 16p11.2-q12.1 | Discinesia paroxística cinesigénica |
| DYT11 | SGCE | 7q21 | Distonia mioclônica |
| DYT12 | ATP1A3 | 19q12-q13.2 | Distonia parkinsonismo de início rápido e hemiplegia alternante da infância |
| DYT13 | Desconhecido, perto de D1S2667 | 1p36.32-p36.13 | Distonia crânio cervical autossômica dominante (distonia em membro superior em uma família italiana) |
| DYT14 | | 14q | Distonia dopa responsiva |
| DYT15 | Desconhecido | 18p11 | Distonia mioclônica não ligada com mutações do SGCE |
| DYT16 | PRKRA | 2q31.3 | Distonia parkinsonismo autossômico recessivo de início precoce |
| DYT17 | Desconhecido, perto de D20S107 | 20p11.2-q13.12 | Distonia autossômica recessiva |
| DYT18 | SLC2A1 | 1p35-p31.3 | Discinesia paroxística induzida pelo exercício |
| DYT19 | Provavelmente PRRT2 | 16q13-q22.1 | Discinesia cinesigénica episódica, provavelmente sinônimo da DYT10 |
| DYT20 | Desconhecido | 2q31 | Discinesia paroxística não cinesigénica |
| DYT21 | Desconhecido | 2q14.3-q21.3 | Distonia torção de início tardio |
| DYT23 | ANO3 | 11p14.2 | Distonia crânio cervical autossômica dominante com predomínio de tremor |

Tabela 2: Lista das distonias hereditárias chamadas DYT.

Fonte: Os autores, 2021.

<table>
<tr><td colspan="2">Distonia primária<br><br>Tipicamente início precoce: generalizada<br>- DYT1 distonia generalizada<br>- Não-DYT1 distonia generalizada<br>- Distonia paroxística e discinesias<br>- Distonia dopa responsiva<br>- Distonia mioclônica<br>- Distonia parkinsonismo de início rápido<br>- Distonia parkinsonismo ligados ao X<br><br>Tipicamente início na fase adulta: focal<br>- Blefaroespasmo<br>- Distonia cervical<br>- Distonia do escrivão<br>- Distonia Embouchure (músico)<br>- Distonia oromandibular<br>- Distonia laríngea</td></tr>
<tr><td>Distonia secundária<br><br>• Medicações, trauma, toxinas, infecções ou acidentes vasculares encefálicos<br>• Encefalite viral<br>• Injúria cerebral perinatal<br>• SSPE<br>• AIDS<br>• Doença de Creutzfeldt-Jakob<br>• Kernicterus<br>• Doença de Huntington<br>• Doença de Parkinson<br>• Ataxias espinocerebelares<br>• Síndrome de HARP<br>• Demências familiares frontotemporais<br>• Calcificações familiares em gânglios da base<br>• Doença de Wilson<br>• Parkinsonismo juvenil<br>• Ataxia-telangiectasia<br>• Deficiência de triosefosfato isomerase<br>• Deficiência de vitamina E<br>• Deficiência de biopterina<br>• Esfingolipidoses<br>• Doença de Niemann-Pick<br>• Lipofuscinose ceroide neuronal<br>• Doença de Hartnup</td><td>• Doença de Pelizaeus-Merzbacher<br>• Síndrome distonia-surdez<br>• MERRF<br>• Doença de MELAS Leber<br>• Síndrome de Leigh<br>• Neuroacantocitose<br>• Doença por inclusão intranuclear<br>• Hemocromatose<br>• Paralisia supranuclear progressiva<br>• Atrofia de múltiplos sistemas<br>• Degeneração córtico basal<br>• Atrofia dentatorubropalidolusiana<br>• Acidemia glutárica<br>• Acidemia metilamônica<br>• Homocistinúria<br>• Leucodistrofia metacromática<br>• Doença primária por anticorpos anti-fofolípides<br>• Gangliosidoses<br>• Doença de Hallervorden-Spatz<br>• Esclerose múltipla<br>• Subluxação atlanto axial<br>• Siringomielia<br>• Malformação de Arnold-Chiari<br>• Síndrome congênita de Klippel-Feil<br>• Síndrome de Rett<br>• Tirosinemia<br>• Síndrome de Lesch-Nyhan</td></tr>
</table>

Quadro 1: Classificação das distonias pela etiologia.

Fonte: Os autores, 2021.

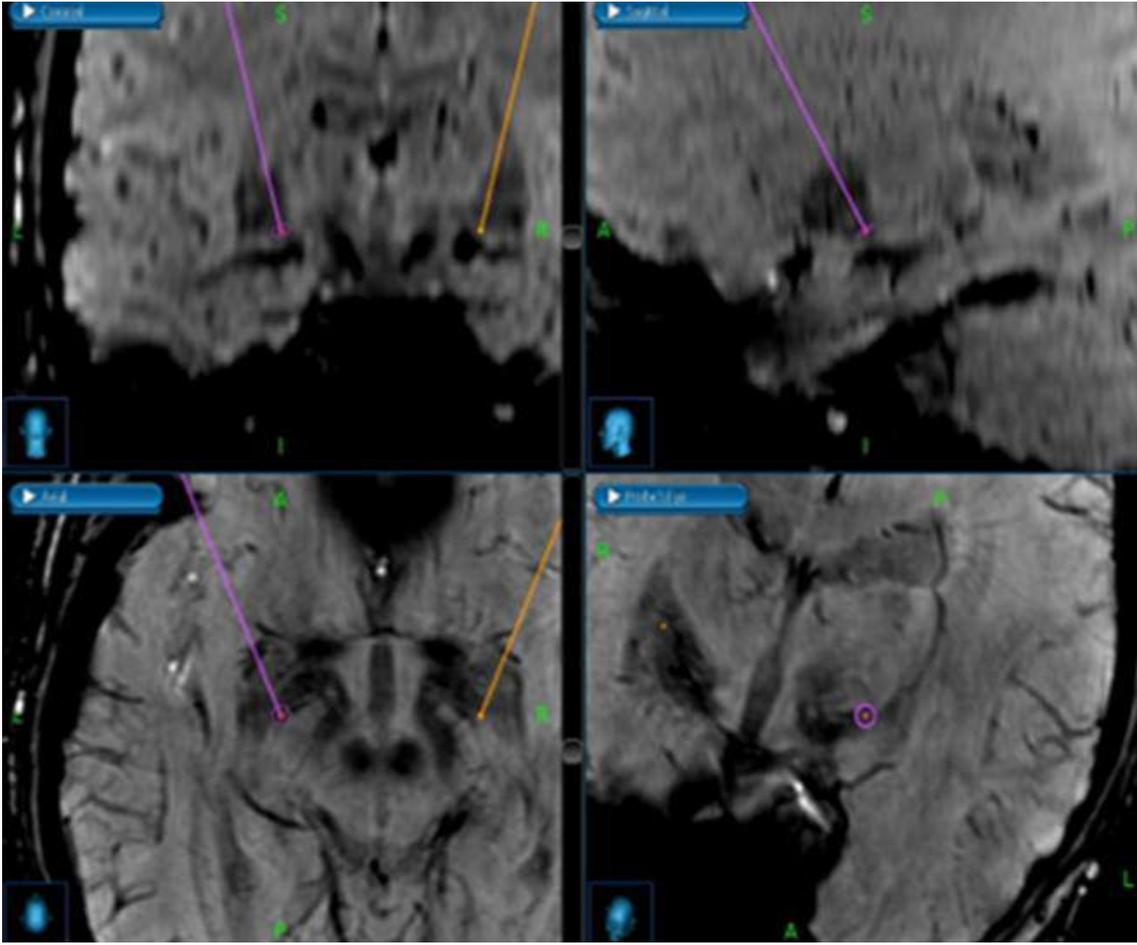



Figura 2: Planejamento pré-operatório de DBS-GPI em paciente de 66 anos com Síndrome de Meige, três anos de evolução sendo refratário ao tratamento medicamentoso e toxina botulínica. Na imagem, sequências de SWI da RM em 3 Teslas demonstrando escolha direta do alvo (GPI) / visualização direta compatível com parâmetros indiretos. GPI direito baseado na linha da comissura anterior e posterior (ACPC) (X 21mm, Y 2mm e Z-4mm) GPI esquerdo (X -21mm, Y 2mm e Z -4mm).

Fonte: Os autores, 2021.

Figura 3: Implantação do arco de estereotaxia (Leksell G (Elekta)) de forma simétrica.

Fonte: Os autores, 2021.

Figura 4: Ao lado confirmação intraoperatória com intensificador de imagem demonstrando correto posicionamento dos eletrodos.

Fonte: Os autores, 2021.

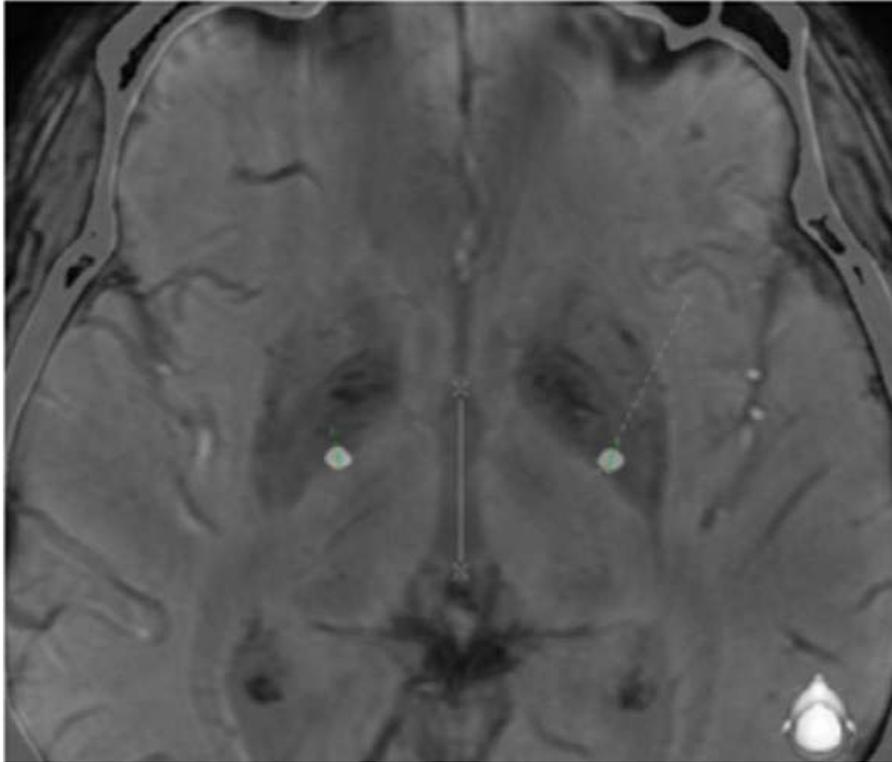



Figura 5: Imagem pós-operatória demonstrando a fusão da TC com a RM com eletrodo à direita ligeiramente mais medial.

Fonte: Os autores, 2021.

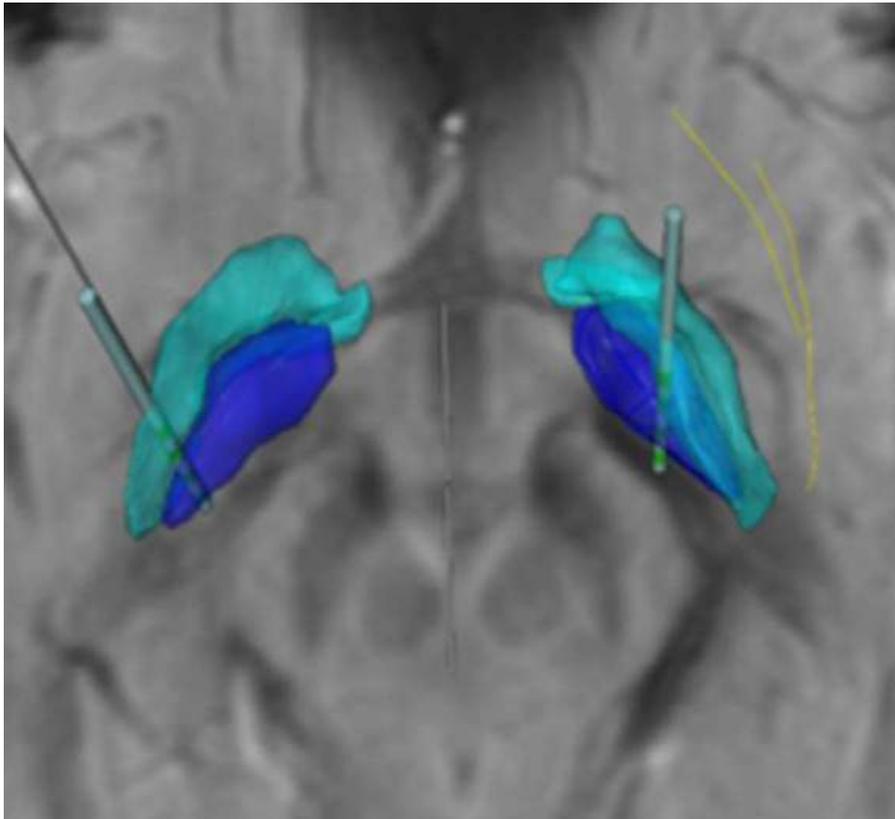



Figura 6: Reconstrução pós-operatória 3D demonstrando localização dos eletrodos no GPI.

Fonte: Os autores, 2021.

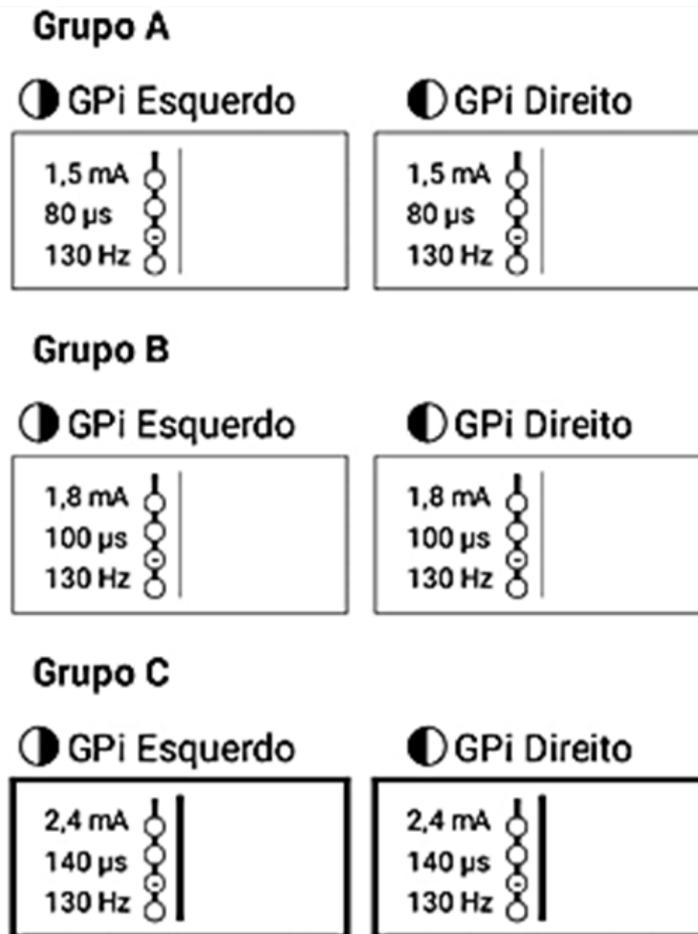



Figura 7: Programação do mesmo paciente ao longo do seguimento através da utilização de grupos e controle do paciente otimizando a terapia.

Fonte: Os autores, 2021.

## REFERÊNCIAS

1. Klein C, Fahn S. Translation of Oppenheim's 1911 paper on dystonia. Mov Disord. 2013;28(7):851-862.

2. Jinnah HA, Albanese A. The New Classification System for the Dystonias: Why Was it Needed and How was it Developed? Mov Disord Clin Pract. 2014;1(4):280-284.

3. Jinnah HA, Factor SA. Diagnosis and treatment of dystonia. Neurol Clin. 2015;33(1):77-100.

4. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. Adv Neurol. 1998;78:1-10.

5. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, *et al*. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord. 2013;28(7):863-873.

6. Fung VS, Jinnah HA, Bhatia K, Vidailhet M. Assessment of patients with isolated or combined dystonia: an update on dystonia syndromes. Mov Disord. 2013;28(7):889-898.

7. van Egmond ME, Kuiper A, Eggink H, *et al*. Dystonia in children and adolescents: a systematic review and a new diagnostic algorithm. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(7):774-781.

8. Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Conte A, Berardelli A. Blepharospasm 40 years later. Mov Disord. 2017;32(4):498-509.

9. Balint B, Bhatia KP. Dystonia: an update on phenomenology, classification, pathogenesis and treatment. Curr Opin Neurol. 2014;27(4):468-476.

10. Jankovic J. Medical treatment of dystonia. Mov Disord. 2013;28(7):1001-1012.

11. Jankovic J. An update on new and unique uses of botulinum toxin in movement disorders. Toxicon. 2018;147:84-88.

12. Albanese A, Lalli S. Update on dystonia. Curr Opin Neurol. 2012;25(4):483-490.

13. Filip P, Lungu OV, Bares M. Dystonia and the cerebellum: a new field of interest in movement disorders? Clin Neurophysiol. 2013;124(7):1269-1276.

14. Hisatsune C, Miyamoto H, Hirono M, *et al.* IP3R1 deficiency in the cerebellum/brainstem causes basal ganglia-independent dystonia by triggering tonic Purkinje cell firings in mice. Front Neural Circuits. 2013;7:156.

15. Neumann WJ, Jha A, Bock A, *et al*. Cortico-pallidal oscillatory connectivity in patients with dystonia. Brain. 2015;138(7):1894-1906.

16. Delnooz CC, van de Warrenburg BP. Current and future medical treatment in primary dystonia. Ther Adv Neurol Disord. 2012;5(4):221-240.

17. Andy OJ. Thalamic stimulation for control of movement disorders. Appl Neurophysiol. 1983;46(1-4):107-111.

18. Cooper IS, Upton AR, Amin I. Reversibility of chronic neurologic deficits. Some effects of electrical stimulation of the thalamus and internal capsule in man. Appl Neurophysiol. 1980;43(3-5):244-258.

19. Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. Neurosurg Focus. 2010;29(2):E1.

20. Mundinger F. Neue stereotaktisch-funktionelle Behandlungsmethode des Torticollis spasmodicus mit Hirnstimulatoren [New stereotactic treatment of spasmodic torticollis with a brain stimulation system (author's transl)]. Med Klin. 1977;72(46):1982-1986.

21. Iacono RP, Kuniyoshi SM, Lonser RR, Maeda G, Inae AM, Ashwal S. Simultaneous bilateral pallidoansotomy for idiopathic dystonia musculorum deformans. Pediatr Neurol. 1996;14(2):145-148.

22. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. Stereotact Funct Neurosurg. 1992;58(1-4):14-21.

23. Bhatia KP, Marsden CD, Thomas DG. Posteroventral pallidotomy can ameliorate attacks of paroxysmal dystonia induced by exercise. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;65(4):604-605.

24. Islekel S, Zileli M, Zileli B. Unilateral pallidal stimulation in cervical dystonia. Stereotact Funct Neurosurg. 1999;72(2-4):248-252.

25. Lai T, Lai JM, Grossman RG. Functional recovery after bilateral pallidotomy for the treatment of early-onset primary generalized dystonia. Arch Phys Med Rehabil. 1999;80(10):1340-1342.

26. Lin JJ, Lin GY, Shih C, Lin SZ, Chang DC, Lee CC. Benefit of bilateral pallidotomy in the treatment of generalized dystonia. Case report. J Neurosurg. 1999;90(5):974-976.

27. Ondo WG, Desaloms JM, Jankovic J, Grossman RG. Pallidotomy for generalized dystonia. Mov Disord. 1998;13(4):693-698.

28. Vitek JL, Bakay RA. The role of pallidotomy in Parkinson's disease and dystonia. Curr Opin Neurol. 1997;10(4):332-339.

29. Vitek JL, Zhang J, Evatt M, *et al*. GPi pallidotomy for dystonia: clinical outcome and neuronal activity. Adv Neurol. 1998;78:211-219.

30. Yoshor D, Hamilton WJ, Ondo W, Jankovic J, Grossman RG. Comparison of thalamotomy and pallidotomy for the treatment of dystonia. Neurosurgery. 2001;48(4):818-824.

31. Tronnier VM, Fogel W. Pallidal stimulation for generalized dystonia. Report of three cases. J Neurosurg. 2000;92(3):453-456.

32. Mehrkens JH, Botzel K, Steude U, *et al*. Long-term efficacy and safety of chronic globus pallidus internus stimulation in different types of primary dystonia. Stereotact Funct Neurosurg. 2009;87(1):8-17.

33. Moro E, Gross RE, Krauss JK. What's new in surgical treatment for dystonia? Mov Disord. 2013;28(7):1013-1020.

34. Reese R, Gruber D, Schoenecker T, *et al*. Long-term clinical outcome in meige syndrome treated with internal pallidum deep brain stimulation. Mov Disord. 2011;26(4):691-698.

35. Tagliati M, Krack P, Volkmann J, *et al*. Long-Term management of DBS in dystonia: response to stimulation, adverse events, battery changes, and special considerations. Mov Disord. 2011;26(1):S54-62.

36. Koyama H, Mure H, Morigaki R, *et al*. Long-Term Follow-Up of 12 Patients Treated with Bilateral Pallidal Stimulation for Tardive Dystonia. Life (Basel). 2021;11(6):477.

37. Krause P, Volzmann S, Ewert S, Kupsch A, Schneider GH, Kuhn AA. Long-term effects of bilateral pallidal deep brain stimulation in dystonia: a follow-up between 8 and 16 years. J Neurol. 2020;267(6):1622-1631.

38. Deng Z, Pan Y, Zhang C, *et al*. Subthalamic deep brain stimulation in patients with primary dystonia: A ten-year follow-up study. Parkinsonism Relat Disord. 2018;55:103-110.

39. Aragao VT, Barbosa Casagrande SC, Listik C, Teixeira MJ, Barbosa ER, Cury RG. Rescue Subthalamic Deep Brain Stimulation for Refractory Meige Syndrome. Stereotact Funct Neurosurg. 2021:1-3.

40. Cury RG, Fraix V, Moro E. Celebrating thirty years of deep brain stimulation in movement disorders patients: A successful marriage between neurologists and neurosurgeons. Parkinsonism Relat Disord. 2018;46:98-99.

41. Kroneberg D, Plettig P, Schneider GH, Kuhn AA. Motor Cortical Plasticity Relates to Symptom Severity and Clinical Benefit From Deep Brain Stimulation in Cervical Dystonia. Neuromodulation. 2018;21(8):735-740.

42. Udupa K, Chen R. The mechanisms of action of deep brain stimulation and ideas for the future development. Prog Neurobiol. 2015;133:27-49.

43. Barow E, Neumann WJ, Brücke C, *et al*. Deep brain stimulation suppresses pallidal low frequency activity in patients with phasic dystonic movements. Brain. 2014;137(11):3012-3024.

44. Haridas A, Tagliati M, Osborn I, *et al*. Pallidal deep brain stimulation for primary dystonia in children. Neurosurgery. 2011;68(3):738-743.

45. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. Arch Neurol. 2009;66(4):465-470.

46. Panov F, Gologorsky Y, Connors G, Tagliati M, Miravite J, Alterman RL. Deep brain stimulation in DYT1 dystonia: a 10-year experience. Neurosurgery. 2013;73(1):86-93.

47. Lumsden DE, Kaminska M, Gimeno H, *et al*. Proportion of life lived with dystonia inversely correlates with response to pallidal deep brain stimulation in both primary and secondary childhood dystonia. Dev Med Child Neurol. 2013;55(6):567-574.

48. Yamada K, Hamasaki T, Hasegawa Y, Kuratsu J. Long disease duration interferes with therapeutic effect of globus pallidus internus pallidal stimulation in primary cervical dystonia. Neuromodulation. 2013;16(3):219-225.

49. Kim JP, Chang WS, Park YS, Chang JW. Effects of relative low-frequency bilateral globus pallidus internus stimulation for treatment of cervical dystonia. Stereotact Funct Neurosurg. 2012;90(1):30-36.

50. Krauss JK. Deep brain stimulation for treatment of cervical dystonia. Acta Neurochir Suppl. 2007;97(2):201-205.

51. Lyons MK, Birch BD, Hillman RA, Boucher OK, Evidente VG. Long-term follow-up of deep brain stimulation for Meige syndrome. Neurosurg Focus. 2010;29(2):E5.

52. Morgan JC, Sethi KD. A single-blind trial of bilateral globus pallidus internus deep brain stimulation in medically refractory cervical dystonia. Curr Neurol Neurosci Rep. 2008;8(4):279-280.

53. Ostrem JL, Racine CA, Glass GA, *et al*. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary cervical dystonia. Neurology. 2011;76(10):870-878.

54. Walsh RA, Sidiropoulos C, Lozano AM, *et al*. Bilateral pallidal stimulation in cervical dystonia: blinded evidence of benefit beyond 5 years. Brain. 2013;136(3):761-769.

55. Witt JL, Moro E, Ash RS, *et al*. Predictive factors of outcome in primary cervical dystonia following pallidal deep brain stimulation. Mov Disord. 2013;28(10):1451-1455.

56. Chang EF, Schrock LE, Starr PA, Ostrem JL. Long-term benefit sustained after bilateral pallidal deep brain stimulation in patients with refractory tardive dystonia. Stereotact Funct Neurosurg. 2010;88(5):304-310.

57. Cohen OS, Hassin-Baer S, Spiegelmann R. Deep brain stimulation of the internal globus pallidus for refractory tardive dystonia. Parkinsonism Relat Disord. 2007;13(8):541-544.

58. Eltahawy HA, Feinstein A, Khan F, Saint-Cyr J, Lang AE, Lozano AM. Bilateral globus pallidus internus deep brain stimulation in tardive dyskinesia: a case report. Mov Disord. 2004;19(8):969-972.

59. Franzini A, Marras C, Ferroli P, *et al*. Long-term high-frequency bilateral pallidal stimulation for neuroleptic-induced tardive dystonia. Report of two cases. J Neurosurg. 2005;102(4):721-725.

60. Gruber D, Trottenberg T, Kivi A, *et al*. Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. Neurology. 2009;73(1):53-58.

61. Sako W, Goto S, Shimazu H, *et al*. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus internus in tardive dystonia. Mov Disord. 2008;23(13):1929-1931.

62. Trinh B, Ha AD, Mahant N, Kim SD, Owler B, Fung VS. Dramatic improvement of truncal tardive dystonia following globus pallidus pars interna deep brain stimulation. J Clin Neurosci. 2014;21(3):515-517.

63. Katsakiori PF, Kefalopoulou Z, Markaki E, *et al*. Deep brain stimulation for secondary dystonia: results in 8 patients. Acta Neurochir (Wien). 2009;151(5):473-478.

64. Koy A, Hellmich M, Pauls KA, *et al*. Effects of deep brain stimulation in dyskinetic cerebral palsy: a meta-analysis. Mov Disord. 2013;28(5):647-654.

65. Marks W, Bailey L, Reed M, *et al*. Pallidal stimulation in children: comparison between cerebral palsy and DYT1 dystonia. J Child Neurol. 2013;28(7):840-848.

66. Ruggiero C, Meccariello G, Spennato P, *et al*. Early intraventricular baclofen therapy (IVB) for children with dystonic and dysautonomic storm. Childs Nerv Syst. 2019;35(1):15-18.

67. Nahm NJ, Graham HK, Gormley ME Jr, Georgiadis AG. Management of hypertonia in cerebral palsy. Curr Opin Pediatr. 2018;30(1):57-64.

68. Rocque BG, Leland Albright A. Intraventricular vs intrathecal baclofen for secondary dystonia: a comparison of complications. Neurosurgery. 2012;70(2):321-325.

69. Park TS. Intraventricular baclofen. J Neurosurg. 2007;107(3):224.

70. Saulino M. Intrathecal Therapies. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2018;29(3):537-551.

71. Tedroff K, Hagglund G, Miller F. Long-term effects of selective dorsal rhizotomy in children with cerebral palsy: a systematic review. Dev Med Child Neurol. 2020;62(5):554-562.

72. Novak I, McIntyre S, Morgan C, *et al*. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. Dev Med Child Neurol. 2013;55(10):885-910.

73. Thobois S, Taira T, Comella C, Moro E, Bressman S, Albanese A. Pre-operative evaluations for DBS in dystonia. Mov Disord. 2011;26(1):S17-22.

74. Bronte-Stewart H, Taira T, Valldeoriola F, *et al*. Inclusion and exclusion criteria for DBS in dystonia. Mov Disord. 2011;26(1):S5-16.

75. Chernov MF, Ochiai T, Taira T, *et al*. Serial (1)H-MRS of thalamus during deep brain stimulation of bilateral globus pallidus internus for primary generalized dystonia. Neuroradiology. 2008;50(12):1055-1059.

76. Horisawa S, Taira T, Goto S, Ochiai T, Nakajima T. Long-term improvement of musician's dystonia after stereotactic ventro-oral thalamotomy. Ann Neurol. 2013;74(5):648-654.

77. Fukaya C, Katayama Y, Kano T, *et al*. Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp. J Neurosurg. 2007;107(5):977-982.

78. Taira T, Hori T. Stereotactic ventrooralis thalamotomy for task-specific focal hand dystonia (writer's cramp). Stereotact Funct Neurosurg. 2003;80(1-4):88-91.

79. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, *et al*. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. N Engl J Med. 2005;352(5):459-467.

80. Kupsch A, Benecke R, Muller J,*et al*. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. N Engl J Med. 2006;355(19):1978-1990.

81. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, *et al*. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. Lancet Neurol. 2012;11(12):1029-1038.

82. Moro E, LeReun C, Krauss JK, *et al*. Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. Eur J Neurol. 2017;24(4):552-560.

83. Nowinski WL. Towards construction of an ideal stereotactic brain atlas. Acta Neurochir (Wien). 2008;150(1):1-13.

84. Vayssiere N, Hemm S, Cif L, *et al*. Comparison of atlas- and magnetic resonance imaging-based stereotactic targeting of the globus pallidus internus in the performance of deep brain stimulation for treatment of dystonia. J Neurosurg. 2002;96(4):673-679.

85. Sudhyadhom A, Haq IU, Foote KD, Okun MS, Bova FJ. A high resolution and high contrast MRI for differentiation of subcortical structures for DBS targeting: the Fast Gray Matter Acquisition T1 Inversion Recovery (FGATIR). Neuroimage. 2009;47(2):T44-52.

86. Ostrem JL, San Luciano M, Dodenhoff KA, *et al*. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in isolated dystonia: A 3-year follow-up study. Neurology. 2017;88(1):25-35.

87. Pahapill PA, O'Connell B. Long-term follow-up study of chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for cervical dystonia. Neuromodulation. 2010;13(1):26-30.

88. Schrock LE, Ostrem JL, Turner RS, Shimamoto SA, Starr PA. The subthalamic nucleus in primary dystonia: single-unit discharge characteristics. J Neurophysiol. 2009;102(6):3740-3752.

89. Novak KE, Nenonene EK, Bernstein LP, Vergenz S, Cozzens JW, Rezak M. Successful bilateral subthalamic nucleus stimulation for segmental dystonia after unilateral pallidotomy. Stereotact Funct Neurosurg. 2008;86(2):80-86.

90. Sun B, Chen S, Zhan S, Le W, Krahl SE. Subthalamic nucleus stimulation for primary dystonia and tardive dystonia. Acta Neurochir Suppl. 2007;972):207-214.

91. Kleiner-Fisman G, Liang GS, Moberg PJ, *et al*. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. J Neurosurg. 2007;107(1):29-36.

92. Franca C, de Andrade DC, Teixeira MJ, *et al*. Effects of cerebellar neuromodulation in movement disorders: A systematic review. Brain Stimul. 2018;11(2):249-260.

93. Cury RG, Kalia SK, Shah BB, Jimenez-Shahed J, Prashanth LK, Moro E. Surgical treatment of dystonia. Expert Rev Neurother. 2018;18(6):477-492.

94. Sokal P, Rudas M, Harat M, Szylberg L, Zielinski P. Deep anterior cerebellar stimulation reduces symptoms of secondary dystonia in patients with cerebral palsy treated due to spasticity. Clin Neurol Neurosurg. 2015;135:62-68.

95. Abosch A, Timmermann L, Bartley S, *et al*. An international survey of deep brain stimulation procedural steps. Stereotact Funct Neurosurg. 2013;91(1):1-11.

96. Krahulik D, Nevrly M, Otruba P, *et al*. O-Arm Navigated Frameless and Fiducial-Less Deep Brain Stimulation. Brain Sci. 2020;10(10):683.

97. Eleopra R, Rinaldo S, Devigili G, *et al*. Frameless Deep Brain Stimulation Surgery: A Single-Center Experience and Retrospective Analysis of Placement Accuracy of 220 Electrodes in a Series of 110 Patients. Stereotact Funct Neurosurg. 2019;97(5-6):337-346.

98. Liu L, Mariani SG, De Schlichting E, *et al*. Frameless ROSA(R) Robot-Assisted Lead Implantation for Deep Brain Stimulation: Technique and Accuracy. Oper Neurosurg (Hagerstown). 2020;19(1):57-64.

99. Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz M. Image-verified deep brain stimulation reduces risk and cost with no apparent impact on efficacy. Mov Disord. 2012;27(12):1585-1586.

100. Vitek JL, Delong MR, Starr PA, Hariz MI, Metman LV. Intraoperative neurophysiology in DBS for dystonia. Mov Disord. 2011;26(1):S31-6.

101. Merola A, Zibetti M, Artusi CA, *et al*. 80 Hz versus 130 Hz subthalamic nucleus deep brain stimulation: effects on involuntary movements. Parkinsonism Relat Disord. 2013;19(4):453-456.

102. Alterman RL, Miravite J, Weisz D, Shils JL, Bressman SB, Tagliati M. Sixty hertz pallidal deep brain stimulation for primary torsion dystonia. Neurology. 2007;69(7):681-688.

103. Picillo M, Lozano AM, Kou N, Munhoz RP, Fasano A. Programming Deep Brain Stimulation for Tremor and Dystonia: The Toronto Western Hospital Algorithms. Brain Stimul. 2016;9(3):438-452.

104. Blahak C, Capelle HH, Baezner H, Kinfe TM, Hennerici MG, Krauss JK. Micrographia induced by pallidal DBS for segmental dystonia: a subtle sign of hypokinesia? J Neural Transm (Vienna). 2011;118(4):549-453.

105. Berman BD, Starr PA, Marks WJ, Jr., Ostrem JL. Induction of bradykinesia with pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia. Stereotact Funct Neurosurg. 2009;87(1):37-44.

106. Macerollo A, Sajin V, Bonello M, *et al*. Deep brain stimulation in dystonia: State of art and future directions. J Neurosci Methods. 2020;340:108750.

107. Aravamuthan BR, Waugh JL, Stone SS. Deep brain stimulation for monogenic dystonia. Curr Opin Pediatr. 2017;29(6):691-696.

108. Neumann WJ, Horn A, Ewert S, *et al*. A localized pallidal physiomarker in cervical dystonia. Ann Neurol. 2017;82(6):912-924.

109. Andrews C, Aviles-Olmos I, Hariz M, Foltynie T. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A metaregression of individual patient outcomes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81(12):1383-1389.

110. Vidailhet M, Jutras MF, Roze E, Grabli D. Deep brain stimulation for dystonia. Handb Clin Neurol. 2013;116:167-187.

111. Volkmann J, Mueller J, Deuschl G, *et al*. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. Lancet Neurol. 2014;13(9):875-884.

112. Rodrigues FB, Duarte GS, Prescott D, Ferreira J, Costa J. Deep brain stimulation for dystonia. Cochrane Database Syst Rev. 2019;1:CD012405.

113. Chung M, Han I, Chung SS, Jang DK, Huh R. Effectiveness of selective peripheral denervation in combination with pallidal deep brain stimulation for the treatment of cervical dystonia. Acta Neurochir (Wien). 2015;157(3):435-442.

114. Ravindran K, Ganesh Kumar N, Englot DJ, Wilson TJ, Zuckerman SL. Deep Brain Stimulation Versus Peripheral Denervation for Cervical Dystonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg. 2019;122:e940-e946.

115. Wang X, Zhang C, Wang Y, *et al*. Deep Brain Stimulation for Craniocervical Dystonia (Meige Syndrome): A Report of Four Patients and a Literature-Based Analysis of Its Treatment Effects. Neuromodulation. 2016;19(8):818-823.

116. Ghang JY, Lee MK, Jun SM, Ghang CG. Outcome of pallidal deep brain stimulation in meige syndrome. J Korean Neurosurg Soc. 2010;48(2):134-138.

117. Luthra NS, Mitchell KT, Volz MM, Tamir I, Starr PA, Ostrem JL. Intractable Blepharospasm Treated with Bilateral Pallidal Deep Brain Stimulation. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2017;7:472.

118. Yamada K, Shinojima N, Hamasaki T, Kuratsu J. Pallidal stimulation for medically intractable blepharospasm. BMJ Case Rep. 2016;2016.

119. Holloway KL, Baron MS, Brown R, Cifu DX, Carne W, Ramakrishnan V. Deep brain stimulation for dystonia: a meta-analysis. Neuromodulation. 2006;9(4):253-261.

120. Speelman JD, Contarino MF, Schuurman PR, Tijssen MA, de Bie RM. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and outcomes. Eur J Neurol. 2010;17(1):102-106.

121. Jinnah HA, Alterman R, Klein C, *et al*. Deep brain stimulation for dystonia: a novel perspective on the value of genetic testing. J Neural Transm (Vienna). 2017;124(4):417-430.

122. Asahi T, Koh M, Kashiwazaki D, Kuroda S. Stereotactic neurosurgery for writer's cramp: report of two cases with an overview of the literature. Stereotact Funct Neurosurg. 2014;92(6):405-411.

123. Ramirez-Zamora A, Kaszuba B, Gee L, *et al*. Clinical outcome and intraoperative neurophysiology for focal limb dystonic tremor without generalized dystonia treated with deep brain stimulation. Clin Neurol Neurosurg. 2016;150:169-176.

124. Elhadd KT, Alusi SH, Wieshmann UC, Hammersley B, Eldridge PR. Deep brain thalamic stimulation in the simultaneous treatment of generalised epilepsy and dystonic tremor. Seizure. 2020;75:87-88.

125. Krause P, Bruggemann N, Volzmann S, *et al*. Long-term effect on dystonia after pallidal deep brain stimulation (DBS) in three members of a family with a THAP1 mutation. J Neurol. 2015;262(12):2739-2744.

126. Kojovic M, Parees I, Lampreia T, *et al*. The syndrome of deafness-dystonia: clinical and genetic heterogeneity. Mov Disord. 2013;28(6):795-803.

127. Ozelius LJ, Kramer PL, de Leon D, *et al*. Strong allelic association between the torsion dystonia gene (DYT1) andloci on chromosome 9q34 in Ashkenazi Jews. Am J Hum Genet. 1992;50(3):619-628.

128. Bressman SB, Sabatti C, Raymond D, *et al*. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. Neurology. 2000;54(9):1746-1752.

129. Bruggemann N, Kuhn A, Schneider SA, *et al*. Short- and long-term outcome of chronic pallidal neurostimulation in monogenic isolated dystonia. Neurology. 2015;84(9):895-903.

130. Ahn JH, Kim AR, Kim NKD, *et al*. The Effect of Globus Pallidus Interna Deep Brain Stimulation on a Dystonia Patient with the GNAL Mutation Compared to Patients with DYT1 and DYT6. J Mov Disord. 2019;12(2):120-124.

131. Fox MD, Alterman RL. Brain Stimulation for Torsion Dystonia. JAMA Neurol. 2015;72(6):713-719.

132. Isaias IU, Volkmann J, Kupsch A, *et al*. Factors predicting protracted improvement after pallidal DBS for primary dystonia: the role of age and disease duration. J Neurol. 2011;258(8):1469-1476.

133. Soares-Weiser K, Fernandez HH. Tardive dyskinesia. Semin Neurol. 2007;27(2):159-169.

134. Burke RE, Fahn S, Jankovic J, *et al*. Tardive dystonia and inappropriate use of neuroleptic drugs. Lancet. 1982;1(8284):1299.

135. Burke RE, Fahn S, Jankovic J, *et al*. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. Neurology. 1982;32(12):1335-1346.

136. Reese R, Volkmann J. Deep Brain Stimulation for the Dystonias: Evidence, Knowledge Gaps, and Practical Considerations. Mov Disord Clin Pract. 2017;4(4):486-494.

137. Macerollo A, Deuschl G. Deep brain stimulation for tardive syndromes: Systematic review and meta-analysis. J Neurol Sci. 2018;389:55-60.

138. Fehlings D, Brown L, Harvey A, *et al*. Pharmacological and neurosurgical interventions for managing dystonia in cerebral palsy: a systematic review. Dev Med Child Neurol. 2018;60(4):356-366.

139. Vidailhet M, Yelnik J, Lagrange C, *et al*. Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. Lancet Neurol. 2009;8(8):709-717.

140. Elkay M, Silver K, Penn RD, Dalvi A. Dystonic storm due to Batten's disease treated with pallidotomy and deep brain stimulation. Mov Disord. 2009;24(7):1048-1053.

141. Apetauerova D, Schirmer CM, Shils JL, Zani J, Arle JE. Successful bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus internus for persistent status dystonicus and generalized chorea. J Neurosurg. 2010;113(3):634-638.

142. Manji H, Howard RS, Miller DH, *et al*. Status dystonicus: the syndrome and its management. Brain. 1998;121(2):243-252.

# PARTE 8
# CEFALEIA E EPILEPSIA

# CAPÍTULO 36

## CEFALEIAS

**Paulo Sergio Faro Santos**

**Pedro André Kowacs**

**Olga Francis Pita Chagas**

**Marco Antonio Nihi**

## EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO

A cefaleia é uma das queixas mais comuns na prática médica, sendo considerada o motivo primordial das consultas em neurologia[1,2]. Além de ser extremamente prevalente, ocorrendo em até 93% dos homens e 99% das mulheres ao longo da vida[3,4], a cefaleia é descrita como uma das principais causas mundiais de incapacidade, caracterizando a segunda principal causa de anos vividos com incapacidade[5].

No Brasil, a prevalência média de cefaleia é de 70,6%, constituída, em sua maior parte, por indivíduos do sexo feminino (77,8%)[6]. Estimativas de prevalência entre os sexos variam entre os tipos de cefaleia. Segundo estudos de abrangência nacional, a migrânea, cuja prevalência é de 15,8% da população brasileira, costuma ser mais prevalente no sexo feminino[7], enquanto a cefaleia do tipo tensão, responsável por uma prevalência de 29,5%, é habitualmente mais prevalente no sexo masculino[8].

Nos últimos anos, as repercussões social e econômica atribuíveis a esse sintoma têm sido cada vez mais reconhecidas, juntamente com a extensão de suas contribuições para problemas de saúde globais[5]. A cefaleia, em especial a migrânea, está associada a uma carga considerável ao indivíduo[9], levando-o a prejuízos na qualidade de vida e maior vulnerabilidade a comorbidades, como ansiedade e depressão, e grande repercussão para a sociedade devido à redução da produtividade do trabalho[9], proporcionando um potencial impacto econômico negativo no país[10-13].

## CEFALEIAS PRIMARIAS *VS* SECUNDARIAS

O diagnóstico das cefaleias, apesar de eminentemente clínico, pode ser difícil e necessitar de uma abordagem estruturada em todos os seus aspectos. Embora a anamnese e exame físico sejam elementos cruciais ao diagnóstico, em casos selecionados, em especial aqueles que apresentam o que chamamos de sinais de alarme ou *red flags* (Quadro 1)[14,15], pode haver a necessidade da solicitação de exames complementares de imagem ou mesmo laboratoriais, incluindo análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) [16].

É de suma importância diferenciar os quadros de cefaleia de origem primária, onde a cefaleia é a própria doença, daqueles de origem secundária, cuja conduta será guiada pela desordem subjacente ao sintoma. Uma vez identificada a etiologia da cefaleia, o tratamento deve ser direcionado, quando possível, à causa, e o indivíduo deve ser acompanhado, considerando a eficácia das medidas de tratamento e o manejo de possíveis sequelas[17].

### Cefaleias primárias

As cefaleias primárias compõem um grupo de dores de cabeça disfuncionais, visto que não há etiologia demonstrável em exames de imagem e laboratoriais, além do que as evidências mais recentes sugerem que são cefaleias de origem genética. De acordo com a *International Classification of Headache Disorders 3rd*

*edition* (ICHD-3), as cefaleias primárias consistem em migrânea, cefaleia tipo tensão (CTT), cefaleias trigêmino-autonômicas (CTA) e outras cefaleias primárias[18].

## Quadro clínico

A migrânea ou enxaqueca é caracterizada por crises de cefaleia unilateral, de caráter pulsátil, intensidade moderada a intensa, duração de 4 a 72h, exacerbada pela atividade física rotineira e associada a sintomas característicos, que incluem fotofobia, fonofobia, osmofobia, náuseas e vômitos (Quadro 2)[18]. Pode ser subdividida pela presença ou ausência de aura, a qual é definida por sintomas neurológicos focais transitórios que precedem ou acompanham a cefaleia; podem ser principalmente alterações visuais, sensoriais e motoras (Quadro 3)[18,19]. Algumas pessoas podem evoluir com migrânea crônica, em que a frequência da cefaleia é igual ou superior a 15 dias por mês, por pelo menos 3 meses, sendo que em pelo menos 8 dias do mês as suas características são migranosas (Quadro 4)[18,20].

A CTT é descrita por episódios de cefaleia bilateral, em pressão ou aperto, leve a moderada intensidade, duração de 30 min a 7 dias, sem piora com atividade física rotineira. Aqui, vale ressaltar que não há náusea associada, mas a presença de fotofobia ou fonofobia é aceita. É subdividida conforme a frequência da dor, em episódica (frequente/infrequente) e crônica (Quadro 5)[18,21].

As CTA são um grupo de 5 subtipos de cefaleias que apresentam manifestações em comum por serem unilaterais fixas, além da presença de pelo menos um fenômeno autonômico craniano ipsilateral à dor, tal como hiperemia conjuntival e/ou lacrimejamento, edema e/ou ptose palpebral, congestão nasal e/ou rinorreia, inquietude/agitação. Por outro lado, diferenciam-se na frequência, duração e resposta ao tratamento. As CTA são classificadas em: 1) cefaleia em salvas; 2) hemicrania paroxística; 3) hemicrania contínua; 4) SUNCT (*short lasting, unilateral, neuralgiform headache, associated to conjunctival injection and tearing*); e 5) SUNA (*short lasting, unilateral, neuralgiform attacks with cranial autonomic symptoms*) (Quadro 6)[22,23].

## Diagnóstico

Os Quadros 2 a 5 mostram os critérios diagnósticos de cada cefaleia primária. Já o Quadro 6 apresenta uma maneira prática de fazer o diagnóstico diferencial das CTAs.

## Condutas

O tratamento das crises de migrânea inclui medidas farmacológicas e não farmacológicas, lembrando que todas as crises devem ser tratadas, independentemente da sua intensidade. A terapia não medicamentosa envolve repouso num ambiente com baixa luminosidade, arejado e silencioso; dormir durante a crise; e uso de compressas frias na região frontal da cabeça podem ajudar.

O tratamento farmacológico abrange diversas classes medicamentosas, tais como triptanas, derivados do ergot, analgésicos simples e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Além disso, muitas vezes é necessária a associação com antieméticos, neurolépticos e corticosteroides[24] (Quadro 7)[22]. As triptanas são indicadas principalmente para as crises de moderada a forte intensidade, entretanto, aproximadamente 30% dos pacientes não respondem adequadamente a este tratamento, tendo como efeito colateral mais comum a sonolência. Essa classe é contraindicada em pacientes com histórico de cardiopatia isquêmica ou acidente vascular encefálico. Os derivados do ergot (diidroergotamina é a única apresentação no Brasil) possuem a desvantagem de aumentar as náuseas e vômitos, além disso, suas apresentações são combinadas com outras substâncias (dipirona, acetominofeno, cafeína ou metoclopramida). Os analgésicos simples (acetominofeno e dipirona) e os AINEs podem ser úteis na crise migranosa de leve a moderada intensidade[25].

| Sinais de alarme |
|---|
| Primeira ou a pior cefaleia já experimentada pelo paciente |
| Cefaleia de início repentino e abrupto |
| Cefaleia persistente e progressiva |
| Mudança do padrão ou surgimento de uma nova cefaleia em pacientes com cefaleia recorrente |
| Cefaleia associada à síncope, esforço físico, atividade sexual ou manobra de Valsalva |
| Cefaleia que desperta o paciente durante o sono |
| Cefaleia associada a sinais e sintomas neurológicos focais |
| Cefaleia nova em idades incomuns (menores de 5 anos e maiores de 50 anos de idade) |
| Cefaleia associada a sintomas sistêmicos (por exemplo, febre, perda de peso) |
| Histórico de crises convulsivas ou traumatismo cranioencefálico |
| Antecedentes de infecções virais (por exemplo, dengue, chikungunya e zika) |
| Presença de qualquer anormalidade ao exame físico neurológico (por exemplo, alteração do estado mental, sinais de irritação meníngea, presença de Babinski) e/ou fundo de olho (por exemplo, papiledema) |
| Cefaleia nova em indivíduos com doenças sistêmicas (por exemplo, HIV, neoplasias) ou gestantes e puérperas |
| Cefaleia associada a sintomas autonômicos (por exemplo, hiperemia ocular, ptose palpebral) |
| Cefaleia hemicraniana fixa associada a sintomas neurológicos contralaterais |
| Cefaleia sem melhora com tratamento adequado instituído |
| Dor ocular ou alterações ao exame físico ocular |

Quadro 1: Sinais de alarme (*red flags*) nas cefaleias.

Fonte: Adaptado de Wootton *et al.*, 2020[14]; e, Newman *et al.*,1998[15].

| Critérios |
|---|
| A. Ao menos 5 crises preenchendo os critérios B a D |
| B. Crises de cefaleia durando 4 a 72h (sem tratamento ou om tratamento ineficaz |
| C. A cefaleia possui ao menos duas das seguintes características:<br>1. Localização unilateral<br>2. Caráter pulsátil<br>3. Intensidade da dor moderada ou forte<br>4. Exacerbada por ou levando o indivíduo a evitar atividades físicas rotineiras |
| D. Durante a cefaleia, ao menos um dos seguintes:<br>1. Náusea e/ou vômito<br>2. Fotofobia e fonofobia |
| E. Não melhor explicada por outro diagnóstico |

Quadro 2: Critérios diagnósticos para a migrânea sem aura.

Fonte: *The International Classification of Headache Disorders* , 2018[18].

| | |
|---|---|
| A. | Ao menos duas crises preenchendo os critérios B e C |
| B. | Um ou mais dos seguintes sintomas de aura plenamente reversíveis:<br>**1**. Visual<br>**2**. Sensorial<br>**3**. Fala e/ou linguagem<br>**4**. Motor<br>**5**. Tronco cerebral<br>**6**. Retiniano |
| C. | Ao menos três das 6 seguintes características:<br>**1**. Ao menos um sintoma de aura alastra-se gradualmente por ≥5 min<br>**2**. Dois ou mais sintomas de aura ocorrem em sucessão<br>**3**. Cada sintoma de aura individual dura 5-60 min<br>**4**. Ao menos um sintoma de aura é unilateral<br>**5**. Ao menos um sintoma de aura é positivo<br>**6**. A aura é acompanhada, ou seguida dentro de 60 min, por cefaleia |
| D. | Não melhor explicada por outro diagnóstico |

Quadro 3: Critérios diagnósticos para a migrânea com aura.

Fonte: *The International Classification of Headache Disorders*, 2018[18].

| | |
|---|---|
| **A**. | Cefaleia em ≥ 15 dias por mês por > 3 meses, e preenchendo os critérios B e C |
| **B**. | Ocorrendo em um paciente que tenha apresentado ao menos 5 crises preenchendo os critérios B-D para migrânea sem aura e/ou critérios B e C para migrânea com aura |
| **C**. | Em ≥ 8 dias/mês por > 3 meses, preenchendo qualquer dos seguintes:<br>1. Critérios C e D para migrânea sem aura<br>2. Critérios B e C para migrânea com aura<br>3. Interpretada pelo paciente como sendo migrânea no início e aliviada por uma triptana ou derivado do ergot |
| **D**. | Não melhora explicada por outro diagnóstico |

Quadro 4: Critérios diagnósticos para a migrânea crônica.

Fonte: *The International Classification of Headache Disorders*, 2018[18].

A. Uma das três opções abaixo:
   1. Episódica Infrequente: ao menos 10 episódios de cefaleia ocorrendo em <1 dia/mês em média (<12 dias/ano) e preenchendo os critérios B(i)-D;
   2. Episódica Frequente: ao menos 10 episódios de cefaleia ocorrendo em média em 1 a 14 dias/mês por >3 meses e preenchendo os critérios B(i)-D
   3. Crônica: ≥15 dias/mês episódios de cefaleia, por >3 meses (≥180 dias/ano), preenchendo os critérios B(ii)-D

B. Uma das opções abaixo:
   **i**. Duração de 30 min a 7 dias
   **ii**. Duração de horas a dias, ou sem remissão

C. Ao menos duas das 4 seguintes características:
   1. Localização bilateral
   2. Qualidade em pressão ou aperto
   3. Intensidade fraca ou moderada
   4. Não agravada por atividade física rotineira

D. Ambos os seguintes:
   1. Ausência de náuseas ou vômitos
   2. Fotofobia ou fonofobia

E. Não melhor explicada por outro diagnóstico

Quadro 5: Critérios diagnósticos para a CTT.

Fonte: *The International Classification of Headache Disorders*, 2018[18].

| | **Cefaleia em Salvas** | **Hemicrania Paroxística** | **Hemicrania Contínua** | **SUNCT/SUNA** |
|---|---|---|---|---|
| **Dor (qualidade)** | Lancinante | Lancinante | Lancinante nas exacerbações | Lancinante |
| **Dor (intensidade)** | Muito severa | Muito severa | Moderada a severa | Severa |
| **Frequência** | 1-8x/dia | 5-50x/dia | Constante | 1-30x/h |
| **Duração** | 15-180 min | 2-30 min | 2-30/dia | 5-250 segundos |
| **Autonômicos** | ++ | ++ | ++ | +++ |
| **Indometacina** | + | +++ | +++ | - |
| **Oxigenioterapia** | 70% | - | - | - |
| **Sumatriptana** | 90% | 20% | - | Raro |

Quadro 6: Principais características clínicas das diferentes CTAs.

Fonte: Baseado em Burish *et al.*, 2019[27].

| Classes medicamentosas | Fármacos | Posologias | Vias de administração |
|---|---|---|---|
| Triptanas | Sumatriptana | 25, 50 e 100 mg | VO |
| | | 6 mg | SC |
| | | 10 mg | Spray nasal |
| | Naratriptana | 2,5 mg | VO |
| | Rizatriptana | 10 mg | VO |
| | Zolmitriptana | 2,5 mg | VO |
| Analgésicos simples | Dipirona | 1000-2000 mg<br>(dose máxima: 4g/dia | VO |
| | Acetaminofeno | 1000mg<br>(dose máxima: 4g/dia) | VO |
| Antiinflamatórios | Ácido Acetilsalicílico | 975-1000 mg | VO |
| | Ibuprofeno | 400 mg | VO |
| | Naproxeno | 500-550 mg | VO |
| | Diclofenaco Potássico | 50 mg | VO |
| Analgésicos combinados | Acetaminofeno<br>Ácido Acetilsalicílico<br>Cafeína | 250 mg<br>250 mg<br>65mg | VO |
| | (1-2 cp de 6/6 horas, não exceder 8 cp/dia) | | |

Quadro 7: Tratamento farmacológico das crises de migrânea.

Fonte: Baseado em Bordini *et al.*, 2016[22].

O tratamento profilático da migrânea tem como objetivo reduzir a frequência, gravidade e duração das crises, além de facilitar a resposta ao tratamento agudo. A decisão terapêutica deve contemplar eficácia, tolerabilidade, segurança e as comorbidades associadas, uma vez que é possível utilizar os efeitos adversos em favor do paciente. Os principais medicamentos para o tratamento profilático da migrânea são: anticorpos monoclonais anti-CGRP, anticonvulsivantes (topiramato, ácido valpróico ou diavalproato de sódio), betabloqueadores (propranolol e metoprolol), antidepressivos (amitriptilina e venlafaxina), além de outros[19] (Quadro 8)[19].

| Classes medicamentosas | Fármacos | **Posologias** | **Efeitos adversos** |
|---|---|---|---|
| Anticonvulsivantes | Topiramato | 25-200 mg/dia<br>2x/dia<br>VO | Sonolência, parestesias, perda de peso, alterações cognitivas e do paladar, anorexia, diarreia, predisposição à nefrocalcinose |
| | Ácido Valproico e Divalproato de sódio | 500-1500 mg/dia<br>2 a 3x/dia<br>VO | Sonolência, ganho de peso, tremor, alopecia, ataxia, epigastralgia, náuseas, hepatopatia |
| | Levetiracetam | 500-3000mg/dia<br>2x/dia<br>VO | Sonolência, fadiga, alterações de humor, agitação, irritabilidade, agressão, depressão, aumento do risco de suicídio |
| Betabloqueadores | Propranolol | 40-240 mg/dia<br>2 a 3x/dia<br>VO | Hipotensão arterial e bradicardia |
| | Metoprolol | 100-200 mg/dia<br>1 a 2x/dia<br>VO | Depressão |
| | Atenolol | 25-150 mg/dia<br>1 a 2x/dia<br>VO | Sonhos vívidos, pavor noturno, insônia |
| Antidepressivos tricíclicos | Amitriptilina | 12,5-75 mg/dia<br>1 a 3x/dia<br>VO | Sonolência, ganho de peso, constipação intestinal, taquicardia, xerostomia, hipotensão postural, alteração da libido, retenção urinária |
| | Nortriptilina | 10-75 mg/dia<br>1 a 3x/dia<br>VO | |
| Antidepressivos duais | Venlafaxina | 75-150 mg/dia<br>1x ao dia<br>VO | Insônia, cefaleia, náusea, tontura, constipação, hiperidrose, sedação |
| | Duloxetina | 60-120 mg/dia<br>1x ao dia<br>VO | Boca seca, náusea, cefaleia, sonolência, tontura, fadiga |
| Anticorpos monoclonais anti-CGRP | Erenumabe | 70 ou 140 mg/ml<br>1x/mês<br>SC | Dor/edema/eritema no local da aplicação, constipação, espasmos musculares, prurido |
| | Fremanezumabe | 225 mg/1,5ml 1x/mês ou 675 mg/1,5ml a cada 3 meses<br>SC | Dor/edema/eritema/prurido no local da aplicação |
| | Galcanezumabe | Dose inicial: 240 mg/ml<br>Demais doses: 120 mg/ml<br>1x/mês<br>SC | Dor/edema/eritema/prurido no local da aplicação, tontura, constipação |
| Outros | Candesartana | 16 mg/dia<br>1x/dia<br>VO | Hipotensão, hipercalemia, tontura, fadiga, angioedema, tosse seca |
| | Flunarizina | 5-10 mg/dia<br>1x ao dia<br>VO | Sonolência, ganho de peso, depressão, síndromes extrapiramidais, astenia, dores musculares, parestesias |
| | Toxina botulínica (apenas para migrânea crônica, conforme o Protocolo PREEPT) | 155 – 195 U a cada 12 semanas | Dor/edema/eritema/prurido no local da aplicação |

Quadro 8: Principais opções para a profilaxia da migrânea.

Fonte: Baseado em Dodick, 2018[19].

A terapia farmacológica aguda da CTT normalmente é resolvida com uso de analgésicos simples ou AINEs, já que as crises usualmente são de leve a moderada intensidade. Nos casos de CTT episódica frequente ou crônica, a classe de medicamentos com maior evidência é a dos antidepressivos tricíclicos, especialmente a amitriptilina[25].

Os tratamentos abortivos da cefaleia em salvas e profiláticos das CTA estão ilustrados nos quadros 9 e 10, respectivamente[26,27].

## Cefaleias secundárias

### Cefaleia atribuída a hemorragia subaracnoidea não traumática

A hemorragia subaracnoidea aguda (HSA) é a causa mais frequente de cefaleia intensa, persistente e incapacitante de início súbito[18], além de ser uma condição potencialmente grave, com uma taxa de mortalidade de até 50%[28]. É resultante do extravasamento de sangue para o espaço subaracnoideo[29], onde a ruptura de um aneurisma sacular é responsável por até 80% dos casos[30,].

A cefaleia geralmente é descrita como intensa e súbita, atingindo a intensidade máxima em segundos ou minutos[31], estando associada a outros sinais e sintomas em até dois terços dos pacientes[32], incluindo: déficits neurológicos focais, meningismo, náuseas, vômitos, cervicalgia, alteração do nível de consciência, convulsões e/ou síncope[33]. Contudo, alguns indivíduos podem manifestar apenas uma cefaleia moderada de maneira isolada[34] e até 50% apresenta um exame neurológico normal[35], dificultando o diagnóstico. Os critérios de diagnóstico estabelecidos pela ICHD-3 para a cefaleia atribuída à hemorragia subaracnoidea não traumática[18] são descritos no Quadro 11[18].

O diagnóstico da HSA, na grande maioria dos casos, é confirmado por tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste, que, segundo uma metanálise publicada em 2016, possui uma sensibilidade de 98,7% nas primeiras seis do início da cefaleia, quando devidamente solicitada, realizada e avaliada por um radiologista experiente[36]. Após este período, sua sensibilidade cai para 85,7%[30]. Caso o diagnóstico não tenha sido estabelecido, é essencial a realização de uma punção lombar[37,38], cuja xantocromia está presente em 100% dos casos, quando o líquido cefalorraquidiano (LCR) é colhido entre 12h e duas semanas de evolução[39], e é analisado por espectrofotometria. A ressonância magnética (RM) de crânio não está indicada como método diagnóstico inicial, embora as sequências ponderadas em T2 gradiente de eco e em FLAIR possam ser úteis[18]. A angioTC, por sua vez, tem uma sensibilidade de até 98% e uma especificidade de 100% para aneurismas em pacientes com HSA conhecida[40,41]. Alguns estudos propõem que este exame seja um excelente substituto à punção lombar, já que pode ser realizado logo após a TC[41,42]. No entanto, em razão da baixa prevalência de aneurismas na população em geral[43], um aneurisma encontrado neste exame pode ser incidental e não estar relacionado à causa da cefaleia[31]. Além disso, sua sensibilidade cai para 92,3% na existência de aneurismas menores do que 4 mm[44] e o paciente acaba sendo exposto à radiação e à infusão de contraste por mais tempo[31], gerando uma certa limitação do seu uso na prática clínica.

Uma vez diagnosticada a hemorragia ou, caso os exames anteriores ainda permaneçam inconclusivos frente à uma forte suspeita diagnóstica, a investigação adicional por meio de angiografia cerebral deve ser considerada[45], já que é capaz de estudar a configuração anatômica de um possível aneurisma em relação às artérias adjacentes, além de permitir a escolha da melhor técnica terapêutica a ser utilizada, seja por microcirurgia intracraniana convencional (craniotomia para clipagem) ou por técnica endovascular (embolização)[45].

Com relação ao manejo clínico, frente à uma suspeita de HSA, devem ser priorizadas a estabilização hemodinâmica e a manutenção das vias aéreas do paciente[31], seguido da redução da pressão arterial para níveis abaixo de 160x35 mmHg e a

| Classes medicamentosas | Fármacos | Posologias | Efeitos adversos |
|---|---|---|---|
| Triptanas | Sumatriptana | 6 mg, SC | Náusea, vômito, tontura, fadiga, parestesias |
| | | 10 mg, IN | Sensação de gosto desagradável, sonolência, náusea, tontura |
| Oxigênio (posição sentada e com o tronco inclinado para frente; máscara de alto fluxo – Venturi) | | 100% 12-15 L/min, por 20 min; repetir conforme necessidade | Nenhum |
| Lidocaína intranasal 4% (decúbito dorsal com leve extensão cefálica e rotação da cabeça contralateral à dor) | | 0,5 ml na narina ipsilateral à crise com auxílio de aplicador com ponta de algodão | Tontura, hipotensão, bradicardia |

Quadro 9: Tratamento abortivo da cefaleia em salvas.

Fonte: Baseado em Hoffmann *et al.*, 2018[26].

| | Fármacos | Doses | Vias de administração |
|---|---|---|---|
| **Cefaleia em Salvas** | Verapamil | 240-720 mg/dia (3x ao dia) | VO |
| | Carbonato de Lítio | 600-900 mg/dia (1x ao dia) | VO |
| | Topiramato | 100 mg/dia (2x ao dia) | VO |
| | Melatonina | 10 mg/dia (1x ao dia) | VO |
| **Hemicrania Paroxística** / **Hemicrania Contínua** | Indometacina | 225 mg/dia (3x ao dia) | VO |
| **SUNCT/SUNA** | Lamotrigina | 100-200 mg/dia (2-3x ao dia) | VO |
| | Lidocaína | 1-3,5 mg/kg/h (1x por semana) | EV |

Quadro 10: Tratamento farmacológico profilático das cefaleias trigêmino-autonômicas.

Fonte: Baseado em Burish *et al.*, 2019[27].

| |
|---|
| A. Qualquer cefaleia nova que preencha os critérios C e D |
| B. Hemorragia subaracnoidea (HSA) diagnosticada na ausência de um traumatismo craniano |
| C. Evidência de causalidade demonstrada por, pelo menos, dois dos seguintes: |
| 1. A cefaleia desenvolveu-se em estreita relação temporal com os outros sintomas e/ou sinais clínicos da HSA ou conduziu ao diagnóstico de HSA |
| 2. A cefaleia melhorou significativamente a par da estabilização ou melhoria dos outros sintomas ou sinais clínicos e imagenológicos da HSA |
| 3. A cefaleia teve início súbito ou explosivo |
| D. Presença de um dos seguintes: |
| 1. Cefaleia resolvida em 3 meses |
| 2. Cefaleia sem melhora, mas que não ultrapassou 3 meses de duração |
| E. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 |

Quadro 11: Critérios de diagnóstico estabelecidos pela ICHD-3 para a cefaleia atribuída à HSA não traumática.

Fonte: *The International Classification of Headache Disorders*, 2018[18].

reversão de possíveis efeitos anticoagulantes, a fim de evitar novos sangramentos[31,46]. O nitroprussiato e a nitroglicerina devem ser evitados em razão do seu potencial efeito vasodilatador e risco de aumento da pressão intracraniana (PIC)[31,46]. Outras estratégias incluem o controle da dor, náuseas e do efeito valsalva, por meio do uso de analgésicos, antieméticos e laxativos, conforme necessário[31,46]. O fentanil, assim como o midazolam, é um analgésico muito eficaz e facilmente titulável, podendo ser usado tanto para analgesia como para controle da ansiedade[31,45] O uso de analgésicos comuns, como dipirona e paracematol, bem como de opioides, incluindo codeína, tramadol ou morfina, deve ser considerado e sua dose titulada e individualizada para cada paciente, a fim de manter o controle álgico[45]. Medicamentos antiepilépticos podem ser recomendados se o exame neurológico for insatisfatório ou a quantidade de sangue for significativa, pressagiando o risco de convulsão clínica ou subclínica[19].

Pelo risco de vasoespasmo e infarto cerebral subsequente, todo paciente submetido ao tratamento de um aneurisma deve receber cuidados intensivos, de preferência em uma unidade de terapia intensiva, e avaliação neurológica de hora em hora, além da monitorização e controle rigorosos da pressão arterial, euvolemia e dos eletrólitos[19]. A realização de eletroencefalograma contínuo e *Doppler* transcraniano são importantes ferramentas para detectar de maneira precoce a presença do vasoespasmo, sendo ambos indicados para tal situação[19].

## Cefaleia sentinela

A cefaleia sentinela é considerada uma dor que alerta contra uma doença iminente[47]. Geralmente, é descrita como súbita, intensa e persistente, com características diferentes de qualquer cefaleia anterior usual e descrita, na maioria dos casos, como a pior cefaleia já apresentada pelo paciente[48].

No geral, costuma preceder uma HSA espontânea em dias ou semanas em até 15 a 60% dos casos admitidos no hospital com esta desordem, desenvolvendo-se rapidamente, até atingir seu pico de intensidade máximo em minutos, com duração de horas até dias[48-50]. Sua fisiopatologia não foi totalmente elucidada. Acredita-se que mudanças estruturais na parede de um aneurisma, incluindo uma reação vasoespástica local desencadeada por isquemia ou mesmo pequenos sangramentos para o espaço subaracnoide, podem ser os fatores responsáveis pela dor[48-56].

Recentes estudos têm demonstrado que, além da HSA espontânea, outros distúrbios neurológicos podem ser precedidos por este tipo de cefaleia, incluindo ataque isquêmico transitório, trombose venosa cerebral, dissecção arterial, síndrome de vasoespasmo cerebral reversível e, sobretudo, vasculites[47,57,58].

Embora o diagnóstico da cefaleia sentinela seja eminentemente clínico, com base na definição dos sintomas[59], sempre é necessário investigação complementar com exame de imagem e/ou análise de LCR. A cefaleia sentinela é um importante sinal de alerta e não deve ser subestimada. Uma vez investigada e diagnosticada corretamente, pode contribuir de maneira substancial ao prognóstico do paciente[48]. Além disso, por se tratar de uma cefaleia secundária, seu tratamento deve ser direcionado à etiologia de base, o que levará consequentemente ao alívio da dor[60]. Caso tal medida não seja suficiente, o uso de analgésicos comuns, antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) ou, mesmo, de opioides, pode ser considerado.

## Cefaleia atribuída a neoplasia intracraniana

A cefaleia é um sintoma comum em pacientes com tumores intracranianos, acometendo 32 a 71% desses casos[61-66], com uma ligeira predominância em pacientes mais jovens e com história de cefaleia primária[67]. Via de regra, é um sintoma que se inicia e se agrava em relação temporal com a neoplasia[18]. Raramente é a única manifestação (2 a 16%)[61,65,18,68], estando frequentemente acompanhada por outros achados, como alterações de personalidade,

distúrbios cognitivos, convulsões e/ou déficits neurológicos focais, juntamente com sinais de hipertensão intracraniana (náuseas, vômitos, presença de papiledema e turvação visual)[69,70].

Atualmente, a causa mais citada da sintomatologia provocada pelas neoplasias do sistema nervoso central deve-se à ocorrência de pressão ou tração de estruturas sensíveis à dor intra e extracranianas pelo crescimento tumoral ou, mesmo, pela presença de edema e/ou hemorragia secundários[62,67,71]. Além disso, postula-se que o próprio tumor possa produzir agentes pró-inflamatórios que contribuem diretamente para o desenvolvimento dos sintomas[67,72].

As cefaleias associadas a neoplasias intracranianas não apresentam características clínicas patognomônicas[73], são bastante variáveis, a depender da localização, do tipo e da velocidade de crescimento do tumor e das comorbidades prévias do paciente[74]. No geral, tumores de crescimento rápido, intraventriculares, da linha média ou da fossa posterior tendem a gerar cefaleias mais frequentes e de início mais precoce, quando comparados aos outros tumores[,67,75].

A cefaleia considerada típica, segundo a ICHD-3[18] (Quadro 12)[18], raramente é observada[62]. Usualmente, este sintoma é descrito como de moderada intensidade[63,65], localizado em região frontal bilateral[62,63] e sem uma nítida distribuição circadiana[67]. Mesmo a dor não sendo necessariamente ipsilateral ao tumor[18], existem algumas síndromes que podem estar relacionadas à sua localização[70,72,76,77]. Tumores orbitais, por exemplo, tendem a gerar dor em região supraorbital, unilateral, de forte intensidade, comumente associada à diplopia, ptose palpebral e perda sensitiva em território de inervação do nervo trigêmeo[70,77]. Tumores parasselares, por sua vez, costumam causar dor em região frontal associada à perda sensitiva em território de V1, além de diplopia e paresia ocular[70,77]. Já os tumores occipitais se manifestam predominantemente com dor intensa em região occipital que piora significativamente com a flexão cervical[70,77].

Uma vez que as metástases cerebrais são os tumores cerebrais mais comuns em adultos, todo paciente com neoplasia apresentando uma cefaleia nova caracteriza um sinal de alarme e deve ser submetido a investigação complementar com exame de imagem[67,69,74,78]. A rapidez do diagnóstico contribui de maneira substancial ao prognóstico e tratamento subsequente do paciente.

Na maioria dos casos, o tratamento da neoplasia subjacente melhora a cefaleia[63,64,79,80]. No entanto, naqueles pacientes cuja cirurgia não é uma opção terapêutica, onde os riscos superam os benefícios ou mesmo naqueles que se mantêm sintomáticos após a abordagem, uma terapia convencional para cefaleia primária deve ser considerada, em vista de sua alta prevalência nesses indivíduos[62,63,76]. Ademais, uma abordagem conservadora deve incluir a prevenção e o controle do uso abusivo de analgésicos[67].

A terapia da cefaleia costuma ter como objetivo o controle da hipertensão intracraniana secundária ao edema cerebral, onde é tradicionalmente tratado com corticosteroides, em especial a dexametasona, embora a sua eficácia clínica no alívio da dor ainda seja controversa[67]. Em pacientes que não apresentem edema ou que não manifestaram alívio significativo da dor ao uso dos corticosteroides, podem ser utilizados medicamentos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) ou, ainda, opioides, cuja escolha deve ser realizada de maneira individualizada com base nas comorbidades e características pessoais de cada indivíduo[67,72,76].

## Cefaleia atribuída ao traumatismo craniano

É a cefaleia secundária mais prevalente na população[18]. A dor cefálica é o sintoma mais comum, mas podem surgir também tontura, fadiga, declínio cognitivo, alterações do humor e do comportamento. Nestes casos, é especificada como síndrome pós-concussão cerebral. A patogênese ainda é desconhecida e pode apresentar-se como nova

| Critérios de diagnósticos |
|---|
| A. Qualquer cefaleia que preencha o critério C |
| B. Foi demonstrada uma neoplasia intracraniana com efeito de massa |
| C. Evidência de causalidade demonstrada por, pelo menos, dois dos seguintes: |
| 1. A cefaleia ocorre em relação temporal com a neoplasia intracraniana, ou leva ao seu diagnóstico |
| 2. Presença de qualquer um ou ambos dos seguintes: |
| a. A cefaleia agrava-se em estreita relação temporal com o agravamento da neoplasia |
| b. A cefaleia melhorou significativamente em relação temporal com o tratamento bem-sucedido da neoplasia intracraniana |
| 3. Cefaleia com pelo menos um dos seguintes: |
| a. Progressiva |
| b. Pior pela manhã e/ou ao deitar |
| c. Agravada por manobras de Valsalva |
| d. Acompanhada por náuseas e/ou vômitos |
| D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 |

Quadro 12: Critérios diagnósticos para a cefaleia atribuída à neoplasia intracraniana.

Fonte: *The International Classification of Headache Disorders*, 2018[18].

| AGUDA | PERSISTENTE |
|---|---|
| A. Qualquer cefaleia preenchendo os critérios C e D | Idem A |
| B. Ocorrência de traumatismo craniano | Idem B |
| C. Cefaleia ocorre em menos de 7 dias após 1 dos seguintes:<br>**1.** Traumatismo craniano<br>**2.** Recuperação da consciência após traumatismo craniano<br>**3.** Descontinuação da(s) medicação(ões) que prejudicam a capacidade de sentir ou relatar a cefaleia após o traumatismo craniano | Idem C |
| D. Um dos seguintes:<br>**1.** Cefaleia resolvida em 3 meses após seu início<br>**2.** Cefaleia não resolvida, mas 3 meses ainda não se passaram desde seu início | D. Cefaleia persiste por > 3 meses após seu início |
| E. Não melhor explicada por outros diagnósticos da ICHD-3 | Idem E |

Quadro 13: Critérios diagnósticos da cefaleia atribuída a traumatismo da cabeça e/ou pescoço.

Fonte: *The International Classification of Headache Disorders*, 2018[18].

cefaleia em indivíduos sem histórico prévio, dor de outro padrão naqueles que já possuem algum diagnóstico de cefaleia primária ou piora de outra cefaleia pré-existente[81].

Na maioria dos casos, a cefaleia surge após traumas leves e com características de algum tipo de cefaleia primária, especialmente a cefaleia tipo tensão[82]. Contudo, a ICHD-3 classifica em seis subtipos: 1) cefaleia aguda atribuída a traumatismo da cabeça (trauma moderado/severo e leve); 2) cefaleia persistente atribuída a traumatismo da cabeça (trauma moderado/severo e leve); 3) cefaleia aguda atribuída a traumatismo cervical do tipo chicote; 4) cefaleia persistente atribuída a traumatismo cervical do tipo chicote; e 5) cefaleia aguda atribuída a craniotomia; e 6) cefaleia persistente atribuída a craniotomia. Vale lembrar que a aguda é considerada nos primeiros 3 meses pós-trauma e persistente após esse período (Quadro 13)[18].

O tratamento é multifatorial, incluindo fisioterapia, psicoterapia, atividade física e medicamentos[83]. Como o padrão da cefaleia simula diversos tipos de cefaleias primárias, a escolha do fármaco a ser prescrito deve levar em consideração o fenótipo apresentado pelo paciente, tais como antidepressivos tricíclicos e duais, anticonvulsivantes, betabloqueadores, entre outros[84,85].

## Cefaleia em indivíduos com hidrocefalia e derivação ventriculoperitoneal

De acordo com a ICHD-3, a cefaleia atribuída a hipertensão intracraniana secundária a hidrocefalia é classificada como um subtipo das cefaleias atribuídas a desordens intracranianas não vasculares[18]. É caracterizada por uma nova cefaleia ou piora de uma dor de cabeça pré-existente e acompanhada de sinais e sintomas decorrente do aumento da pressão intracraniana ou da hidrocefalia[18]. É importante ressaltar, que para a confirmação diagnóstica o paciente deve preencher os critérios de outro subtipo de cefaleia, a atribuída ao aumento da pressão do LCR[18] (Quadro 14)[18].

O implante de derivação ventrículo-peritoneal (DVP) é uma das formas cirúrgicas mais comuns no tratamento da hidrocefalia, especialmente na população infantil[86], e muitas dessas crianças tornam-se dependentes desse sistema por vários anos[87]. Apesar da maioria dos pacientes demostrarem grande satisfação pós-operatória pela melhora dos sintomas decorrentes do aumento da pressão intracraniana, alguns fatores podem impactar negativamente a qualidade de vida, tal como a cefaleia, que possui elevada incidência nesses indivíduos[88].

Na ICHD-3 não consta o diagnóstico específico para cefaleia atribuída ao implante de DVP propriamente dito, contudo, sabe-se que o padrão da dor tende a ser na região frontal da cabeça, de caráter opressivo e intensidade moderada[88].

O tratamento abortivo e profilático da cefaleia atribuída a hipertensão intracraniana secundária a hidrocefalia e cefaleia pós-implante de DVP deve ser baseado no fenótipo clínico da cefaleia apresentada, com uso de analgésicos simples, anti-inflamatórios não esteroidais, opioides em casos selecionados, antidepressivos tricíclicos e duais, gabapentinoides, entre outros. É importante sempre avaliar os sinais clínicos da própria hipertensão intracraniana e o funcionamento de todo o sistema de derivação para que sejam afastadas outras etiologias para a cefaleia[89].

## Cefaleia pós-embolização aneurismática

Schwedt *et al*. relataram, em 2005, um caso de cefaleia nova de difícil tratamento após a embolização de um aneurisma intracraniano[90]. Em estudo prospectivo de 44 pacientes, conduzido pelo autor sênior, foi descrita melhora das cefaleias prévias na maior parte dos sujeitos tratados, mas nenhum caso de cefaleia nova [91]. Estudos posteriores confirmaram estes achados ou relataram apenas cefaleias pós-operatórias autolimitadas [92,93,94]. Nos estudos que seguiram, a incidência de cefaleias novas em indivíduos previamente sem cefaleia variou de 3% a 46,6%[94,95].

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de cefaleias pós-procedimento foram: localização dos aneurismas na artéria carótida interna, uso de *stent* adjuvante às molas e uso de molas bioativas[95,96]. O quanto estas cefaleias guardam relação com outras formas de tratamento endovascular, seja de aneurismas ou de malformações arteriovenosas (por exemplo, Ônix® e cola) permanece para ser esclarecido[97,98].

Em geral, as cefaleias novas pós-embolização aneurismáticas foram descritas como autolimitadas e de características predominantemente migranosas ou tipo tensão[96], porém pelo menos dois casos resistentes ao tratamento convencional, mas responsivos à indometacina foram descritos [99], o que sugere que as cefaleias novas pós-embolização de aneurisma possam ser indometacina-responsivas.

## Cefaleia pós-radiocirurgia (*Gamma Knife*)

A existência de uma cefaleia pós-*Gamma Knife* foi aventada por Rozen e Swanson (1997)[100], os quais a descreveram em um único indivíduo, submetido 15 meses antes à radiocirurgia de uma malformação arteriovenosa occipital esquerda. A cefaleia era latejante, unilateral à esquerda, retroorbital, de intensidade moderada a grave, associada a fotofobia, diária durante 10 dias e duração de 8h.

Posteriormente, houve o relato de um caso de cefaleia em salvas, crônica iniciada três meses após procedimento de *Gamma Knife* no tratamento de um adenoma hipofisário residual a cirurgia havia seis anos[101]. Uma série prospectiva sobre complicações precoces pós-*Gamma Knife* (após um mês) encontraram dor no local do pino em apenas 3% dos casos[102]. Outra série descreveu cefaleia leve a moderada (n=4 e 1, respectivamente) iniciada em até três meses após o procedimento em cinco dos 79 indivíduos irradiados [103].

Em estudo que combinou dados prospectivos de um centro e retrospectivos de outro (n=973) foram descritas cefaleias intensas e inesperadas como complicações tardias em oito sujeitos e dores faciais graves em outros nove[104]. A falta de informações completas dificulta a identificação correta das cefaleias e, portanto, uma sistematização da abordagem terapêutica. O tratamento destas condições, portanto, deve individualizado para cada caso.

## Cefaleia atribuída a hipotensão liquórica

A cefaleia atribuída a hipotensão liquórica é subdividida pela ICHD em três grupos principais, descritos abaixo. Os critérios diagnósticos da ICHD para estas cefaleias estão no Quadro 15[18].

## Cefaleia atribuída a hipotensão liquórica pós-punção dural (ICHD 7.1.1.)

Iatrogênica, trata-se da causa mais comum de hipotensão liquórica. São fatores de risco: sexo feminino, idade entre 31 e 50 anos, história de cefaleia pós-punção dural prévia e orientação do bisel da agulha perpendicular ao eixo longitudinal da coluna vertebral[105]. Sua prevalência pode ser reduzida pelo uso de agulhas atraumáticas, de ponta cônica[106,107].

## Cefaleia atribuída a fístula de líquido cefalorraquidiano (ICHD 7.1.2.)

Geralmente iatrogênica, pode ocorrer após traumas ou procedimentos que levam à solução de continuidade da dura-máter[105].

## Cefaleia atribuída a hipotensão liquórica espontânea (ICHD 7.1.3.)

Menos comum, tem a anamnese como fundamental na sua suspeição. Pode ter início abrupto ou gradual, e estar associada a diferentes condições (Quadro 16)[18]. Eventos precipitantes são descritos por apenas 30% dos pacientes (Quadro 17)[18].

| | |
|---|---|
| **A.** | Nova cefaleia ou piora significativa de uma cefaleia pré-existente, preenchendo os critérios C |
| **B.** | Diagnóstico de hipertensão intracraniana:<br>1. Pressão do LCR > 25 cm $H_2O$ (ou > 28 cm $H_2O$ em crianças obesas)<br>2. Composição normal do LCR |
| **C.** | Evidência de causalidade demonstrada por pelo menos dois dos seguintes:<br>1. Cefaleia desenvolveu-se em relação temporal à hipertensão intracraniana ou levou a sua descoberta<br>2. Cefaleia aliviada com a redução da pressão intracraniana<br>3. Papiledema |
| **D.** | Não melhor explicada por outros diagnósticos da ICHD-3 |

Quadro 14: Critérios diagnósticos da cefaleia atribuída ao aumento da pressão do LCR.

Fonte: *The International Classification of Headache Disorders*, 2018[18].

| **Cefaleia pós-punção dural (ICHD 7.2.1)** |
|---|
| A. Cefaleia preenchendo os critérios para 7.2 Dor de cabeça atribuída a baixo volume do líquido cefalorraquidiano (LCR) e ao critério C abaixo<br>B. A punção dural foi realizada<br>C. A cefaleia se desenvolveu nos cinco dias após a punção dural<br>D. A cefaleia não é melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 |
| Comentário: fatores de risco independentes para a 7.2.1 Cefaleia pós-punção dural foram recentemente demonstrados: sexo feminino, idade entre 31 e 50 anos, história pregressa de cefaleia pós-punção dural (7.2.1) e orientação do bisel da agulha perpendicular ao eixo longitudinal da coluna vertebral na punção dural. |
| **Cefaleia associada à fístula de líquido cefalorraquidiano (ICHD 7.2.2)** |
| A. A cefaleia preenche os critérios para 7.2 Cefaleia atribuída a baixo volume de líquido cefalorraquidiano (LCR) e ao critério C abaixo.<br>B. Um procedimento foi realizado, ou trauma conhecido ocorreu, passível de causar vazamento persistente de LCR (fístula LCR)<br>C. A cefaleia se desenvolveu em relação temporal com o procedimento ou trauma<br>D. A cefaleia não é melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 |
| **Cefaleia atribuída à hipotensão intracraniana espontânea (ICHD 7.2.3)** |
| A. A cefaleia preenche os critérios para 7.2 Cefaleia atribuída a hipotensão do líquido cefalorraquidiano (LCR) e ao critério C abaixo:<br>B. Ausência de um procedimento ou trauma passível de causar vazamento de LCR<br>C. A cefaleia desenvolveu-se em relação temporal com a ocorrência de baixa pressão CSF ou vazamento de LCR, ou levou ao seu diagnóstico<br>D. A cefaleia não é melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 |
| Comentário: Vazamentos espontâneos do líquido cerebrospinal (LCR) têm sido associados a condições hereditárias do tecido conjuntivo. Os pacientes com vazamento de LCR devem ser investigados quanto a possíveis anormalidades do tecido conjuntivo e/ou vasculares. |

Quadro 15. Critérios diagnósticos das cefaleias por hipotensão do líquido cefalorraquidiano.

Fonte: *The International Classification of Headache Disorders*, 2018[18].

| **Distúrbios do tecido conjuntivo** |
|---|
| - Síndrome de Marfan<br>- Síndrome de Ehler-Danlos<br>- Hiperelasticidade articular<br>- Outras doenças do tecido conjuntivo |
| **Malformações durais** |
| - Cistos meníngeos<br>- Ectasias durais |
| **Esporões osteofitários vertebrais** |
| **Fístulas durais-venosas** |

Quadro 16. Condições associadas à ocorrência da cefaleia da hipotensão liquórica espontânea.

Fonte: *The International Classification of Headache Disorders*, 2018[18].

| Tosse |
|---|
| Espirro |
| Coito |
| Esforço físico |
| Estrangulamento |
| Exercícios e esportes |
| Abaixar-se para apanhar objetos |
| Mudanças de posição |
| Quedas insignificantes |
| Montanha-russa |
| Manipulação de quiroprática do pescoço |

Quadro 17. Eventos descritos como precipitantes de hipotensão liquórica “espontânea”.

Fonte: *The International Classification of Headache Disorders*, 2018[18].

Características clínicas: Estas cefaleias se caracterizam por serem bilaterais, occipito-nucais, ortostáticas, com piora à manobra de Valsalva e ao movimentar a cabeça. Divergindo da ICHD, o tempo de ortostatismo e decúbito para o início e o alívio da cefaleia, respectivamente, pode variar de minutos a horas e torna-se menos evidente com o passar do tempo. Sintomas cócleo-vestibulares são comuns e podem ser a principal manifestação, principalmente nos indivíduos com mais de 45 anos (Quadro 18)[108,109]. Manifestações neurológicas menos frequentes podem ocorrer (Quadro 18)[108,109].

Diagnóstico: Investigação diagnóstica adicional deverá ser realizada em casos de fístula pós-operatória e na hipotensão liquórica espontânea. Esta inclui imagens por RM de crânio, e, nos quadros espontâneos, exame de mielografia ou de mielotomografia, que ganharam o espaço do exame de cisternocintilografia[109] (Figura 1). Na ausência de neuroimagem compatível, pode proceder-se a punção lombar com raquimanometria, e pressões de abertura iguais ou inferiores a 60 mmHg são diagnósticas[108].

Tratamento: a hipotensão liquórica pós-punção lombar pode ser tratada com [108]: 1) repouso em decúbito horizontal, sem travesseiro; 2) hidratação SSI > 2,5 L/dia; 3) cafeína, na dose de 300 mg, por via oral, de 12/12 horas ou aminofilina 6 mg/kg ataque e 3 mg mg/kg, por via endovenosa, em pelo menos 30 min de 8/8h; 4) faixas abdominais compressivas; e 5) tampão sanguíneo epidural (*blood patch*) "cego" com 10 a 50 ml de sangue autólogo, o qual pode ser reaplicado até duas vezes em caso de insucesso. Podem ser adicionados ao sangue: a) contraste iodado (5 ml) para visualização radioscópica; e/ou b) cola de fibrina. Após o procedimento, o paciente deve ser mantido em Trendelemburg por 8h e, após a alta, não fazer exercícios durante uma semana. Outras abordagens terapêuticas incluem *blood patch* epidural direcionado ao nível da fístula, redução cirúrgica do volume do saco dural ou fechamento cirúrgico direto.

Deve ser individualizada a abordagem de casos secundários a abordagens cirúrgicas e/ou a trauma, se conservadora (dreno lombar) ou cirúrgica (abordagem direta), associados ou não às medidas supracitadas.

## Cefaleia atribuída a hipertensão intracraniana idiopática (HII)

Ainda que não exclusiva, a HII ocorre predominantemente em mulheres obesas em idade fértil, sendo os contraceptivos orais fator de risco adicional. A combinação de pressão intracraniana elevada, sem hidrocefalia ou lesão expansiva, LCR normal e ausência de condição nosológica causal são critérios para o diagnóstico de HII[110] (Quadro 19)[18]. O fenótipo da cefaleia pode se assemelhar ao de outras dores de cabeça, inclusive das primárias[104]. Podem ser relatados obscurecimentos visuais com a duração de segundos, turvação visual, zumbido pulsátil, dorsalgia, cervicalgia, tontura, distúrbios cognitivos, dores radiculares e diplopia horizontal[111-113]. O papiledema (Figura 2), apesar de "clássico", pode não estar presente[110,114]. A HII deve ser suspeitada nos pacientes com cefaleia e índice de massa corporal (IMC) >30 [114], principalmente se for agravada pelo decúbito horizontal. Além da investigação laboratorial (Quadro 20)[110] e de campimetrias (sequenciais) (Figura 2), previamente à punção lombar devem ser solicitadas imagens do encéfalo por TC, a ser complementadas por exames de RM e angio-RM da cabeça e pescoço, arterial e venosa (ou angioTC de igual teor) (Quadro 20[110], Figura 3). A pressão de abertura lombar deve ser medida com o paciente em decúbito lateral. Os critérios de diagnóstico para HII exigem uma pressão de abertura ≥ 250 mm LCR, porém esta não deve ser interpretada como dado isolado para este diagnóstico[110-113].

Quanto ao tratamento, a acetazolamida associada à dieta para redução de peso/hipossódica mostrou-se superior à dieta isolada quanto à melhora do campo visual, da qualidade de vida após seis meses, redução da pressão de abertura e levou a uma menor desistência do tratamento[114]. Se houver dificuldade na perda de peso, em casos selecionados pode ser indicada a cirurgia bariátrica, que pode ter sucesso elevado na redução de peso e no controle da pressão intracraniana[111-114]

Ante a falha em controlar a HII e/ou se a função visual estiver em declínio, conforme o caso, podem ser indicados os seguintes procedimentos: inserção de um dreno lombar temporário; derivação lombo-peritoneal ou ventrículo-peritoneal; *stenting* de um seio venoso, ou fenestração da bainha do nervo óptico (intranasal ou transorbital)[111-114]. Em

| Zumbido |
|---|
| Plenitude auricular |
| Percepção de eco ou disacusia |
| Hipoacusia |
| Tontura |
| Vertigem rotatória |
| Dor interescapular |
| Diplopia transitória |
| Amortecimento da face ou dor facial |
| Diplegia facial |
| Espasmo facial |
| Disgeusia |
| Galactorreia |
| Quadriplegia |
| Movimentos involuntários |
| Comprometimento cognitivo |

Quadro 18. Outros sintomas descritos por indivíduos com hipotensão intracraniana.

Fonte: Baseado em Ferrante *et al.*, 2019[108].

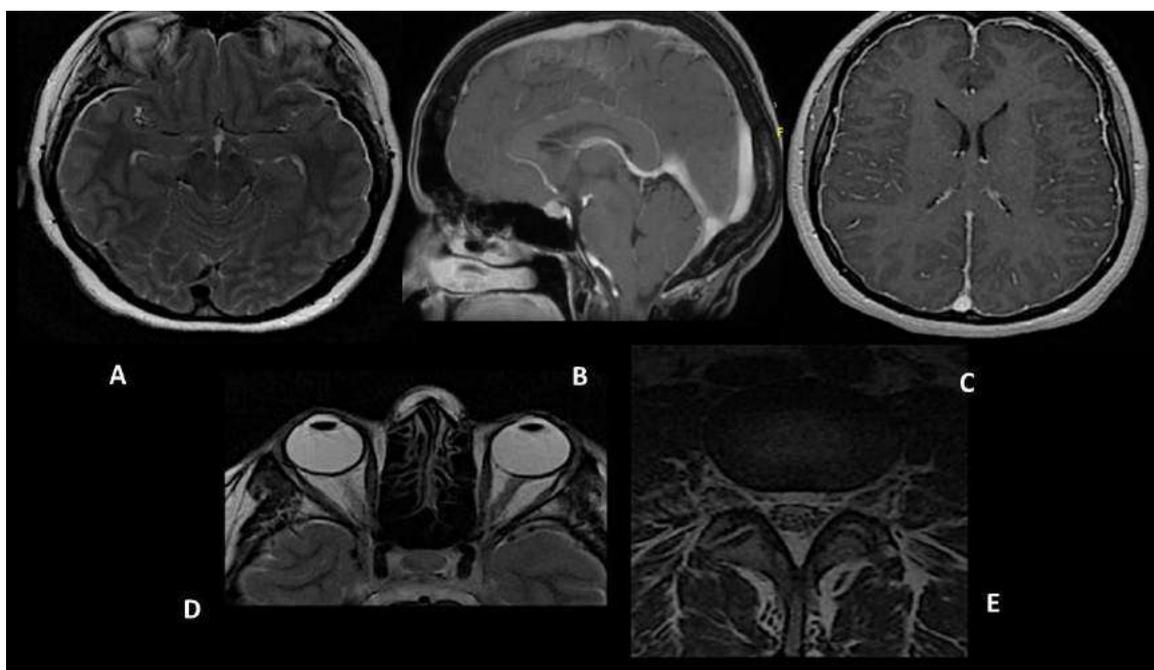



Figura 1: Espessamento e contrastação meníngea (**A, B** e **C**). **A**: apagamento dos sulcos corticais e das cisternas encefálicas. **B**: Descenso do encéfalo com colapso do hipotálamo sobre a sela túrcica, da ponte sobre o *clivus*, do cerebelo em direção ao forame magno e deformidade dos seios venosos cerebrais. **C**: Ventrículos em fenda. **D, E**: Estiramento dos nervos ópticos.

Fonte: Os autores, 2021.

| 1. **São necessários para o diagnóstico de síndrome do pseudotumor cerebral** [a] |
|---|
| A. Papiledema<br>B. Exame neurológico normal, exceto para anormalidades dos nervos cranianos<br>C. Neuroimagem: Parênquima cerebral normal sem evidência de hidrocefalia, massa ou lesão estrutural e nenhum realce meníngeo anormal na M, com e sem gadolínio, para pacientes típicos (mulheres e obesos), e M, com e sem gadolínio e angioRM venosa para outros; se a RM não estiver disponível ou for contraindicada, a TC de crânio com contraste pode ser usada<br>D. Composição normal do CSF<br>E. Pressão elevada de abertura da punção lombar (>= 250 mm de LCR em adultos e >= 280 mm de LCR em crianças (250 mm de LCR se a criança não estiver sedada e não for obesa) em uma punção lombar realizada adequadamente |
| 2. **Diagnóstico de síndrome de pseudotumor cerebral sem papiledema** |
| Na ausência de papiledema, um diagnóstico de síndrome de pseudotumor cerebral pode ser feito se B – E acima forem preenchidos e se, além disso, o paciente tiver paralisia do nervo abducente unilateral ou bilateral<br>Na ausência de papiledema ou paralisia do sexto nervo, um diagnóstico de síndrome de pseudotumor cerebral pode ser sugerido, mas não se além de B – E satisfeitos, pelo menos 3 dos seguintes critérios de neuroimagem forem satisfeitos:<br>i. Sela vazia<br>ii. Achatamento da face posterior do globo<br>iii. Distensão do espaço subaracnoideo perióptico com ou sem nervo óptico tortuoso<br>iv. Estenose do seio venoso transverso |

Quadro 19. Critérios diagnósticos de hipertensão intracraniana idiopática.

[a] Um diagnóstico de síndrome de pseudotumor cerebral é definitivo se o paciente atender aos critérios A – E. O diagnóstico é considerado provável se os critérios A – D forem atendidos, mas a pressão medida do LCR for inferior à especificada para um diagnóstico definitivo.

Fonte: *The International Classification of Headache Disorders*, 2018[18].

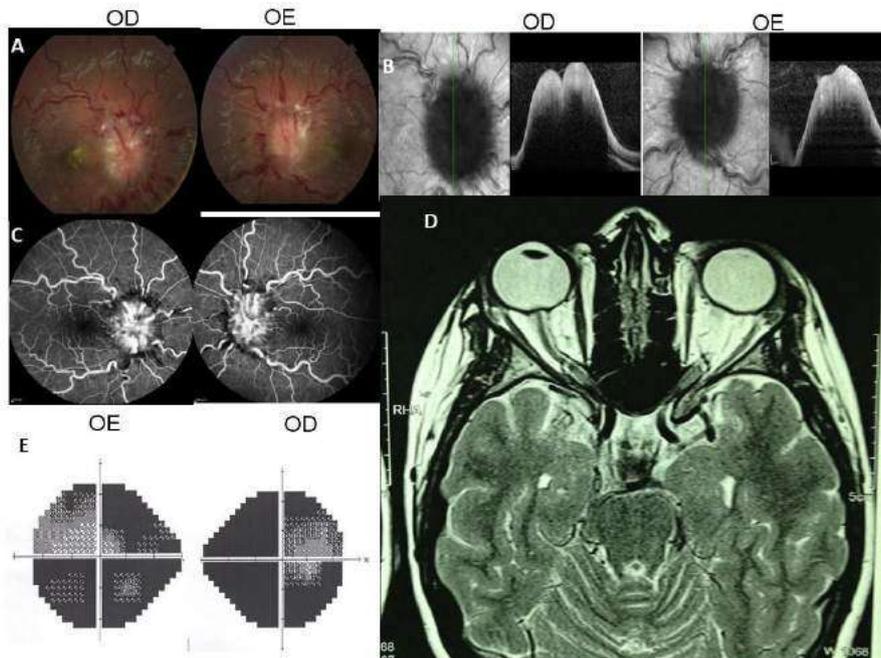



Figura 2: **A**: papiledema avançado com elevação do disco óptico, desaparecimento da escavação, obscurecimento dos vasos peripapilares, tortuosidade vascular e exsudatos na área macular; **B**: OCT mostra espaço hiporefletivo triangular com elevação do disco óptico e desaparecimento da escavação em AO; **C**: angiofluoresceinografia revela vazamento do contraste nos discos ópticos e tortuosidade vascular em AO; **D**: RM de crânio em corte axial mostrando achatamento no polo posterior do globo ocular e proeminência dos espaços liquóricos e edema nas bainhas dos nervos ópticos em AO; e **E**: CV computadorizado com perda do CV periférico e remanescente do CV central em AO. OD: olho direito, OE: olho esquerdo, AO: ambos os olhos, OCT: TC de coerência óptica, CV: campo visual.

Fonte: Os autores, 2021.

| **Hipertensão intracraniana idiopática** |
|---|
| Inclui pacientes com obesidade, ganho de peso recente, síndrome do ovário policístico e crianças magras |
| **Pseudotumor cerebral secundário** |
| Anormalidades venosas cerebrais |
| Trombose do seio venoso cerebral |
| Trombose da veia jugular bilateral ou ligadura cirúrgica |
| Infecção do ouvido médio ou mastoide |
| Aumento da pressão do coração direito |
| Síndrome da veia cava superior |
| Fístulas arteriovenosas |
| Diminuição da absorção de LCR devido a infecção intracraniana anterior ou HSA |
| Estados hipercoaguláveis |
| **Exposição a medicamentos** |
| Antibióticos |
| Tetraciclina, minociclina, doxiciclina, ácido nalidíxico, sulfas |
| Vitamina A e Retinoides |
| Hipervitaminose A, isotretinoína, ácido retinóico all-trans para leucemia promielocítica, ingestão excessiva de fígado) |
| Hormônios |
| Hormônio do crescimento humano, tiroxina [em crianças], acetato de leuprorrelina, levonorgestrel (sistema Norplant), esteroides anabolizantes) |
| Retirada de corticosteroides em uso crônico |
| Lítio |
| Clordecona |
| **Condições médicas** |
| Desordens endócrinas |
| Doença de Addison |
| Hipoparatireoidismo |
| Hipercapnia |
| Apneia do sono |
| Síndrome de Pickwick |
| Anemia |
| Insuficiência renal |
| Síndrome de Turner |
| Síndrome de Down |

Quadro 20. Condições que podem predispor a hipertensão intracraniana idiopática e outras que podem desencadear quadros secundários.

Fonte: Baseado em Friedman *et al.*, 2013[110] ; Boyter, 2019[112] ;e Wall M, 2017[113].

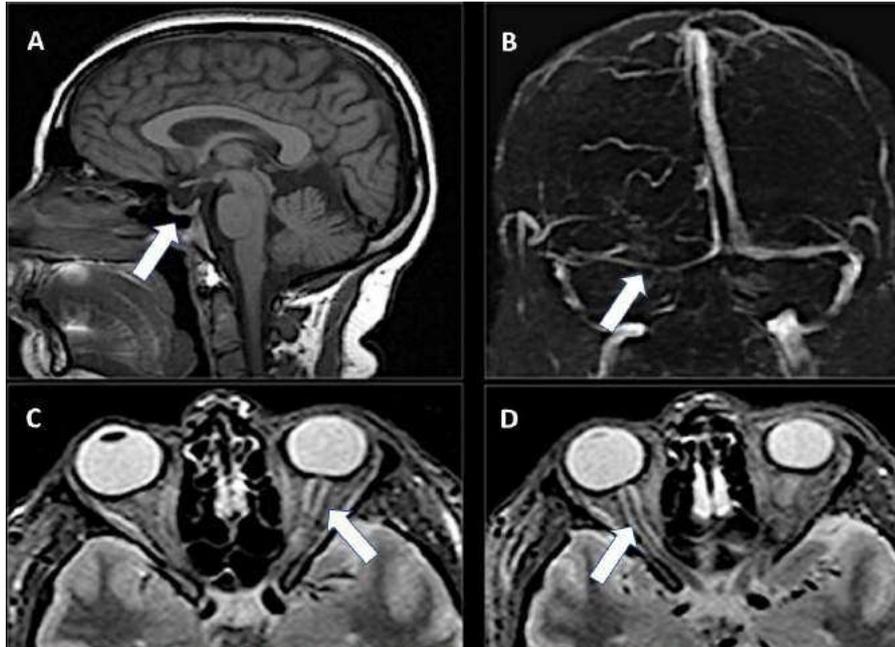



Figura 3 **A**: Sela túrcica vazia; **B**: Estenose do seio transverso direito; **C** e **D**: Tortuosidade dos nervos ópticos e espessamento de sua bainha.

Fonte: Os autores, 2021.

pacientes submetidos a algum tipo de derivação, as cefaleias persistem relatadas por 68% e em 79% dos indivíduos após 6 meses e 2 anos, respectivamente, e em até 1/3 dos casos são secundárias a hipotensão liquórica iatrogênica[115].

## Cefaleia atribuída a craniotomia

A cefaleia pós-craniotomia, termo mais comum, foi descrita pela primeira vez em 1980, porém teve seus critérios diagnósticos definidos apenas na 2ª edição da Classificação Internacional das Cefaleias, em 2004[116]. É definida como uma cefaleia que se desenvolveu dentro de 7 dias após uma craniotomia cirúrgica. Pode ser classificada como aguda, quando desaparece em até 3 meses desde seu início, e persistente, quando sua duração ultrapassa este período[104]. As principais hipóteses fisiopatológicas são: trauma cirúrgico, aderência da musculatura à dura-máter, lesão dos nervos cranianos com formação de neuromas na cicatriz cirúrgica e presença de debris ósseos[116].

Estima-se que entre 50% a 90% dos pacientes apresentam a sua forma aguda e, destes, cerca de ¼ desenvolvem a forma persistente. É mais comum em cirurgias de base de crânio e quando a duração da cirurgia é maior que 4h[116,104]. Embora a cefaleia, normalmente, apresente sua intensidade máxima na região da craniotomia, ela pode ser difusa e, às vezes, assemelhar-se à cefaleia do tipo tensão e à migrânea[104].

Medidas para esta cefaleia podem ser tomadas em quatro momentos distintos: pré, intra, pós-imediato e pós-operatório tardio. No pré-operatório se recomenda a infiltração de anestésico local nas margens do local onde será feita a incisão cirúrgica ou bloqueio do couro cabeludo, a fim de prevenir a hipersensibilização. No intraoperatório, realizar a duroplastia, substituir o retalho ósseo e cuidar para manter os resíduos ósseos longe do local da cirurgia. No pós-operatório imediato, utiliza-se analgesia endovenosa com analgésicos simples (dipirona) e antiinflamatórios não esteroidais, em caso de dor leve a moderada,

e opioides em caso de dor forte (tramadol, morfina ou metadona). Caso a cefaleia se torne persistente, indica-se a utilização de antidepressivos tricíclicos ou duais, além da infiltração de anestésicos locais ao redor da cicatriz cirúrgica[117].

## Cefaleia atribuída a dissecção arterial cervical

Dissecção arterial cervical (DAC) provoca até cerca de 25% dos acidentes vasculares encefálicos em pessoas abaixo dos 55 anos. Suas principais manifestações clínicas são: cefaleia, dor facial, cervicalgia, síndrome de Horner, paralisia de nervo craniano e déficit neurológico focal[118]. Um estudo realizado na China analisou as características da cefaleia em 146 indivíduos com DAC. A cefaleia e a cervicalgia ocorreram em aproximadamente 40% dos casos de DAC, quase sempre com início súbito (98,3%), podendo ser descrito como "em trovoada", e de localização ipsilateral ao vaso dissecado (40%) ou bilateral (52,7%). Dissecção na circulação posterior (71,7%) provocou cefaleia e cervicalgia mais frequentemente em comparação à circulação anterior (28,3%). Em média, a duração dos sintomas álgicos foi de 2 a 4 semanas[118].

O tratamento da DAC deve ser realizado com heparina seguida de anticoagulação oral por 3 a 6 meses, enquanto que o manejo da cefaleia é feito com medicações sintomáticas (analgésicos, antiinflamatórios e opioides fracos), já que na maioria das vezes o seu curso é subagudo[104].

## Cefaleia e/ou dor facial atribuída a inflamação do ligamento estilo-hioideo

A síndrome de Eagle é uma condição rara caracterizada por um alongamento do processo estiloide, o qual interfere no funcionamento das estruturas vizinhas, provocando dores orofaciais e/ou cervicais frequentemente desencadeadas por movimentos do pescoço. A principal hipótese fisiopatológica é que ocorra uma irritação crônica local do processo estiloide e dos ligamentos estilo-hioideo, que resulta em hiperplasia reativa ossificante[119].

Considera-se normal o tamanho do processo estiloide até 25 mm, por outro lado, quando possui é maior, define-se como anormalmente alongado. Estima-se que cerca de 4% da população em geral apresentam o alongamento do processo estiloide, porém apenas 4% destes sofrem com algum sintoma em decorrência desta anormalidade, o que representa uma incidência real de 0,16% na população geral[120].

Pode ser classificada em dois tipos: síndrome de Eagle clássica e síndrome estilocarotídea. A primeira provoca dor nas distribuições sensitivas do X, VII, VIII, IX e X nervos cranianos, disfagia e sensação de corpo estranho na orofaringe. Já no outro subtipo, a dor ocorre na região da artéria carótida, além de vertigem, síncope e até ataques isquêmicos transitórios.

O diagnóstico é realizado através da presença de sintomas sugestivos e evidência de alongamento do processo estiloide ipsilateralmente à dor, através de radiografia ou TC cervical.

O tratamento pode ser feito de maneira conservadora (analgésicos, antiinflamatório,; antidepressivos, anticonvulsivantes, infiltração local de anestésico e corticoide, preferencialmente guiada por ecografia) ou cirúrgico (encurtamento do processo estiloide)[119].

## Neuralgia do trigêmeo

É a neuralgia craniana mais comum e possui como característica episódios recorrentes de dor em crises ultracurtas semelhantes a choques elétricos, afetando um ou mais ramos do nervo trigêmeo. Possui prevalência de 0,07% na população geral e de 2% de todas as pessoas com dor facial. Afeta três mulheres a cada homem e 90% dos casos iniciam após os 40 anos, sendo que a principal idade de surgimento é a partir dos 60 anos[121,122].

É classificada em três tipos[121-123]:

- clássica (80 a 90% dos casos): quando há compressão neurovascular [artéria cerebelar superior (50% dos pacientes)];

- secundária (5 a 15%): lesão expansiva em ângulo pontocerebelar ou esclerose múltipla; e

- idiopática (<5%): sem evidência de compressão neurovascular, lesão expansiva em ângulo pontocerebelar ou esclerose múltipla.

As dores geralmente são em choque, unilaterais (97%), com duração de segundos a 2 min, frequência média de 10 a 50 vezes ao dia, não apresenta sintomas associados em suas crises e, em metade dos casos, pode haver sensação incômoda persistente entre os paroxismos de dor. Em 96% dos pacientes há presença de gatilhos por manobras típicas: bocejar, escovar os dentes, falar, mastigar, tocar na face. Os ramos maxilar e mandibular são os mais acometidos[121-123].

O tratamento pode ser realizado com medicamentos, procedimentos minimamente invasivos, radocirurgia e cirurgia convencional. Os medicamentos de primeira linha são: carbamazepina e oxcarbazepina; já os de segunda linha são a lamotrigina, baclofeno e gabapentina. A aplicação de toxina botulínica no território trigeminal afetado e rizotomia trigeminal percutânea, além da radiocirurgia com *Gamma Knife* são possibilidades terapêuticas antes de prosseguir para a cirurgia convencional (descompressão microvascular)[124-127].

## REFERÊNCIAS


1. Stewart WF, Celentano D, Linet M. Disability, physician consultation, and use of prescription medications in a population-based study of headache. Biomed Pharmacother. 1989;43:711-718.

2. Ferri-de-Barros J, Nitrini R. Que pacientes atende um neurologista? Alicerce de um currículo em neurologia. Arq Neuropsiquiatr. 1996;54:637-644.

3. Ramussen BK, Jessen R, Schroll N, Olsen J. Epidemiology of headache in a general population: a prevalence study. J Clin Epidemiol. 1991;44:1147-1157.

4. Farias da Silva W. Manual prático para diagnóstico e tratamento das cefaleias. 2 edição. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Cefaleia, 2001, p. 1-96.

5. Saylor D, Steiner TJ. The Global Burden of Headache. Semin Neurol. 2018;38(2):182-190.

6. Queiroz LP, Silva Júnior AA. The Prevalence and Impact of Headache in Brazil. Headache. 2015;55(S1):32-38.

7. Queiroz LP, Peres MFP, Piovesan EJ, *et al*. A nationwide population-based study of migraine in Brazil. Cephalalgia. 2009;29:642-649.

8. Queiroz LP, Peres MFP, Piovesan EJ, *et al*. A nationwide population-based study of tension-type headache in Brazil. Headache. 2008;49:71-78.

9. Kristoffersen ES, Stavem K, Lundqvist C, Russell MB. Impact of chronic headache on workdays, unemployment and disutility in the general population. J Epidemiol Community Health. 2019;0:1-8.

10. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, *et al*. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. Eur Neuropsychopharmacol. 2011;21:718–779.

11. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, *et al*. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. J Headache Pain. 2014;15(31):1-11.

12. Raggi A, Leonardi M. Burden and cost of neurological diseases: a European north–south comparison. Acta Neurol Scand. 2014;132(1):16–22.

13. Raggi A, Leonardi M, Scaratti C, Sansone E, Grazzi L, D'Amico D. Gender and education inequalities in the cost of medication-overuse headache. Neurol Sci. 2018;39(S1):S117–S119.

14. Wootton RJ, Wippold FJ, Whealy, MA. Evaluation of headache in adults. Waltham (MA): Up to date; 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-headache-in-adults.

15. Newman LC, Lipton RB. Emergency department evaluation of headache. Neurol Clin. 1998;16(2):285-303. doi:10.1016/s0733-8619(05)70065-7.[1]

16. Perla AS. Cefaleias: Diagnóstico diferencial. In: Chaves MLF, Finkelsztejn A, Stefani MA (orgs), Mallmann AB, *et al* (Ed). Rotinas em neurologia e neurocirurgia. Porto Alegre: Artmed; 2009, p. 128-139.

17. Freitas FL, Freitas TG. Eventos agudos na atenção básica: Cefaleia. Florianópolis: Universidade Federal do Paraná, 2013, p. 1-18.

18. Headache classification commitee of the international headache society (IHS). The international classification of headache disorders, 3ª Edição. Cephalalgia. 2018; 38(1):1-211.

19. Dodick DW. Migraine. Lancet. 2018; 391(10127): 1315-1330.

20. Oliveira RA. Tratado de neurologia da academia brasileira de neurologia. 2a ed. São Paulo (SP): Elsevier; 2019. p. 280.

21. Oliveira RA. Tratado de neurologia da academia brasileira de neurologia. 2a ed. São Paulo (SP): Elsevier; 2019. p. 299.

22. Bordini CA, Roesler C, Carvalho DS, Macedo DD, Piovesan E, Melhado EM *et al*. Recommendations for the treatment of migraine attacks - a Brazilian consensus. Arq Neuropsiquiatr. 2016;74(3):262-71.

23. Benoliel R. Trigeminal autonomic cephalalgias. Br J Pain. 2012;6(3):106-23.

24. Becker WJ. Acute Migraine Treatment in Adults. Headache. 2015;55(6):778-793.

25. Jensen RH. Tension-type headache - the normal and most prevalent headache. Headache. 2018;58(2):339-345.

26. Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. Lancet Neurol. 2018;17(1):75-83.

27. Burish JB, Rozen TD, Trigeminal autonomic cephalalgias. Neurol Clin. 2019;37(4):847-869.

28. The Magnetic Resonance Angiography in Relatives of Patients with Subarachnoid Hemorrhage Study Group. Risks and benefits of screening for intracranial aneurysms in first-degree relatives of patients with sporadic subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med. 1999;341(18):1344-1350.

29. Becske T. Subarachnoid hemorrhage. Medscape. 2018.

30. Singer RJ, Ogilvy CS, Rordorf G. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. UpToDate. 2010. Disponível em: <http://ekstern.infonet.regionsyddanmark.dk/Files/Formularer/Upload/2011/12/Etiology-clinical-manifestatio.%20 Subarachnoid% 20hemorrage_5.pdf>.

31. Marcolini E, Hine J. Approach to the Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. West J Emerg. 2019;20(2):203-211.

32. Linn FHH, Wijdicks EFM, van der Graaf Y, Weerdesteyn-van Vliet FAC, Bartelds AIM, van Gijn J. Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Lancet. 1994;344(8922):590–593.

33. Green DM, Burns JD, DeFusco CM. ICU management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Intensive Care Med. 2013;28(6):341-354.

34. Ferro JM, Lopes J, Melo TP, Oliveira V, Crespo M, Campos JG, *et al*. Investigation into the causes of delayed diagnosis of subarachnoid hemorrhage. Cerebrovasc Dis. 1991;1:160–164.

35. Edlow JA, Fisher J. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage: time to change the guidelines? Stroke. 2012;43(8):2031-2032.

36. Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, Edlow JA. Sensitivity of early brain computed tomography to exclude aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2016;47(3):750-755.

37. Lledo A, Calandre L, Martinez-Menendez B, Perez-Sempere A, Portera-Sanchez A. Acute headache of recent onset and subarachoid haemorrhage: a prospective study. Headache. 1994;34(3):172-174.

38. Vermeulen M, van Gijn J. The diagnosis of subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53(5):365-372.

39. Leblanc R. The minor leak preceding subarachnoid haemorrhage. J Neurosurg. 1987;66(1):35-39.

40. Agid R, Lee SK, Willinsky RA, terBrugge KG. Acute subarachnoid hemorrhage: using 64-slice multidetector CT angiography to "triage" patients' treatment. Neuroradiology. 2006;48(11):787-794.

41. McCormack RF, Hutson A. Can computed tomography angiography of the brain replace lumbar puncture in the evaluation of acute-onset headache after a negative noncontrast cranial computed tomography scan? Acad Emerg Med. 2010;17(4):444-451.

42. Meurer WJ, Walsh B, Vilke GM, Coyne CJ. Clinical guidelines for the emergency department evaluation of subarachnoid hemorrhage. J Emerg Med. 2016;50(4):696-701.

43. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. N Engl J Med. 2006;355(9):928-939.

44. McKinney AM, Palmer CS, Truwit CL, Karagulle A, Teksam M. Detection of aneurysms by 64-section multidetector CT angiography in patients acutely suspected of having an intracranial aneurysm and comparison with digital subtraction and 3D rotational angiography. Am J Neuroradiol. 2008;29(3):594-602.

45. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. Lancet. 2007;369(9558):306-318.

46. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, *et al*. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2012;43(6):1711-1737.

47. Lebedeva ER, Ushenin AV, Gurary NM, Gilev DV, Olesen J. Sentinel headache as a warming sympton of ischemic stroke. J Headache Pain. 2020;21(70):1-10.

48. Pereira JLB, de Albuquerque LAF, Dellaretti M, *et al*. Importance of recognizing sentinel headache. Surg Neurol Int. 2012;3(162):1-4.

49. Anderson C, Anderson N, Bonita R, *et al*. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: Incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). Stroke 2000;31(8):1843-1850.

50. Asano AGC, da Silva WF, Valença MM. Cefaleia sentinela: Sinal de alerta da hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma intracraniano. Migrâneas Cefaleias. 2008;11(2):78-83.

51. Inagawa T. What are the actual incidence and mortality rates of subarachnoid hemorrhage? Surg Neurol. 1997;47(1):47-52.

52. Linn FHH, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: Role of region, year, and rate of computed tomography: A meta-analysis. Stroke. 1996;27(4):625-629.

53. Polmear A. Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: What is the true incidence? A systematic review. Cephalalgia 2003;23(10):935-941. doi:10.1046/j.1468-2982.2003.00596.x.

54. Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW. Thunderclap headache. Lancet Neurol. 2006;5(7):621-631.

55. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med. 2006;354(4):387-396.

56. Van Gijn J, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage: Diagnosis, causes and management. Brain. 2001;124(2):249-278.

57. Lebedeva ER, Gurary NM, Olesen J. Headache in transiente ischemic attacks. J Headache Pain. 2018;19(1):1-8.

58. Vermeulen MJ, Schull MJ. Missed diagnosis of subarachnoid haemorrhage in the emergency department. Stroke. 2007;38(4):1216-1221.

59. Wan Z, Meng H, Xu N, *et al*. Clinical characteristics associated with sentinel headache in patients with unruptured intracranial aneurysms. Interv Neuroradiol. 2021;27(4):497-502.

60. Freitas FL, Freitas TG. Eventos agudos na atenção básica: Cefaleia. Florianópolis: Universidade Federal do Paraná, 2013. p. 1-18.

61. Vázquez-Barquero A, Ibánez FJ, Herrera S, Izquierdo JM, Berciano J, Pascual J. Isolated headache as the presenting clinical manifestation of intracranial tumors: A prospective study. Cephalalgia. 1994;14(4):270–272.

62. Forsyth PA, Posner JB. Headache in patients with brain tumors: A study of 111 patients. Neurology. 1993;43(9):1678–1683.

63. Valentinis L, Tuniz F, Valent F, *et al*. Headache attributed to intracranial tumours: A prospective cohort study. Cephalalgia. 2010;30(4):389–398.

64. Pfund Z, Szapáry L, Jászberényi O, Nagy F, Czopf J. Headache in intracranial tumors. Cephalalgia. 1999;19(9):787–790.

65. Schankin CJ, Ferrari U, Reinisch VM, Birnbaum T, Goldbrunner R, Straube A. Characteristics of brain tumour-associated headache. Cephalalgia. 2007; 27(8):904–911.

66. Suwanwela N, Phanthumchinda K, Kaoropthum S. Headache in brain tumor: A cross-sectional study. Headache. 1994;34(7):435–438.

67. Palmieri A, Valentinis L, Zanchin G. Update on headache and brain tumor. Cephalalgia. 2020;0(0):1-7.

68. Boiardi A, Salmaggi A, Eoli M, Lamperti E, Silvani A. Headache in brain tumours: a symptom to reappraise critically. Neurol Sci. 2004;25(S3):S143–S147.

69. Christiaans MH, Kelder JC, Arnoldus EP, Tijssen CC. Prediction of intracranial metastases in cancer patients with headache. Cancer. 2002;94(7):2063–2068.

70. Loghin M, Levin VA. Headache related to brain tumors. Curr Treat Options Neurol. 2006;8(1):21–32.

71. Obermann M, Holle D, Naegel S, Diener HC. Headache attributable to nonvascular intracranial disorders. Curr Pain Headache Rep. 2011;15(4): 314–323.

72. Kahn K, Finkel A. It IS a tumor – current review of headache and brain tumor. Curr Pain Headache Rep. 2014;18(6):421.

73. Do TP, Remmers A, Schytz HW, *et al*. Red and Orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list. Neurology. 2019;92:1-11.

74. Hadidchi S, Surento W, Lerner A, Liu CSJ, Gibbs WN, Kim PE, *et al*. Headache and brain tumor. Neuroimag Clin N Am. 2019;29(2):1-10.

75. Goffeaux P, Fortin D. Brain tumor headaches: From bedside to bench. Neurosurgery. 2010;67(2):459–466.

76. Kirby S, Purdy RA. Headaches and brain tumors. Neurol Clin. 2014;32(2):423–432.

77. Greenberg HS, Deck MD, Vikram B, Chu FC, Posner JB. Metastasis to the base of the skull: clinical findings in 43 patients. Neurology. 1981;31(5):530–537.

78. Argyriou AA, Chroni E, Polychronopoulos P, *et al*. Headache characteristics and brain metastases prediction in cancer patients. Eur J Cancer Care (Engl). 2006;15(1):90–95.

79. Schmidinger M, Linzmayer L, Becherer A, *et al*. Psychometric-and quality-of-life assessment in longterm glioblastoma survivors. J Neurooncol. 2003;63(1):55–61.

80. Pace A, Di Lorenzo C, Guariglia L, Jandolo B, Carapella CM, Pompili A. End of life issues in brain tumor patients. J Neurooncol. 2009;91(1):39–43.

81. Láinez MJ, Pesquera BL. Headache after trauma: physiological considerations. Curr Pain Headache Rep. 2011;15(6):467-473.

82. Theeler BJ, Flynn FG, Erickson JC. Headaches after concussion in US soldiers returning from Iraq or Afghanistan. Headache. 2010;50(8):1262-1272.

83. Obermann M, Holle D, Katsarava Z. Post-traumatic headache. Expert Rev Neurother. 2009;9(9):1361-70.

84. Channell MK, Mueller LL, Hahn R. Management of chronic posttraumatic headache: a multidisciplinary approach. J Am Osteopath Assoc. 2009; 109(9): 509-13.

85. Gunreben-Stempfle B, Griessinger N, Lang E, Muehlhans B, Sittl R, Ulrich K. Effectiveness of an intensive multidisciplinary headache treatment program. Headache. 2009;49(7):990-1000.

86. Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD Jr, Warf BC. Hydrocephalus in children. Lancet. 2016; 387(10020): 788-799.

87. Maldonado IL, Valery CA, Boch AL. Shunt dependence: myths and facts. Acta Neurochir (Wien). 2010;152(9):1449-54.

88. Beez T, Bellstädt L, Steiger HJ, Sarikaya-Seiwert S. Headache and Shunt-Related Impact on Activities of Daily Life in Patients Growing Up with a Ventriculoperitoneal Shunt. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2018;79(3):196-199.

89. Rekate HL. Shunt-related headaches: the slit ventricle syndromes. Childs Nerv Syst. 2008;24(4):423-30.

90. Schwedt TJ, Samples S, Rasmussen P, Stillman M. New headache after endovascular or microsurgical treatment of intracranial aneurysm. Neurology. 2011;31(10):1082.

91. Schwedt TJ, Gereau RW, Frey K, Kharasch ED. Headache outcomes following treatment of unruptured intracranial aneurysms: a prospective analysis. *Cephalalgia*. 2011;31(10):1082-1089.

92. Qureshi AI, Suri MF, Kim SH, *et al*. Effect of endovascular treatment on headaches in patients with unruptured intracranial aneurysms. Headache. 2003;43(10):1090-6.

93. Hwang G, Jeong EA, Sohn JH, *et al*. The characteristics and risk factors of headache development after the coil embolization of an unruptured aneurysm. AJNR Am J Neuroradiol. 2012;33(9):1676-8.

94. Park JH, Kim H, Kim SR, Park IS, Byeon MS, Kim YW. Headache Outcomes After Coil Embolization in Patients with Unruptured Intracranial Aneurysms: Do They Get Better or Worse? A Prospective Analysis. World Neurosurg. 2018;114:e191-e198.

95. Takigawa T, Matsumaru Y, Nakai Y, Nakamura K, Hayakawa M, Tsuruta W, Matsumura A. Bioactive coils cause headache and fever after endovascular treatment of intracranial aneurysms. Headache. 2012;52(2):312-321.

96. Choi KS, Lee JH, Yi HJ, Chun HJ, Lee YJ, Kim DW. Incidence and risk factors of postoperative headache after endovascular coil embolization of unruptured intracranial aneurysms. Acta Neurochir (Wien). 2014;156(7):1281-7.

97. Baron EP, Moskowitz SI, Tepper SJ, Gupta R, Novak E, Hussain MS, Stillman MJ. Headache following intracranial neuroendovascular procedures. Headache. 2012;52(5):739-48.

98. Gweh D, Khan S, Pelletier L, Tariq N, Llinas RH, Caplan J, Marsh EB. The Post-Pipeline Headache: New Headaches Following Flow Diversion for Intracranial Aneurysm. J Vasc Interv Neurol. 2020;11(1):34-39.

99. Triplett D, Colon R, Springer K, Solomon GD. Treatment of headache following intra-arterial coiling for cerebral aneurysm with indomethacin. Headache. 2015;55(5):696-7.

100. Rozen TD, Swanson JW. Post *Gamma Knife* headache: a new headache syndrome? Headache. 1997;37(3):180-183.

101. Togha M, Moghadasi AN, Haghighi S, Motamedi M. Intractable headache with autonomic features after *Gamma Knife* radiosurgery: A case report. Iran J Neurol. 2019;18(3):143-144.

102. Chao ST, Thakkar VV, Barnett GH,*et al*. Prospective study of the short-term adverse effects of *Gamma Knife* radiosurgery. Technol Cancer Res Treat. 2012;11(2):117-122.

103. Majhail NS, Chander S, Mehta VS, Julka PK, Ganesh T, Rath GK. Factors influencing early complications following *Gamma Knife* radiosurgery. A prospective study. Stereotact Funct Neurosurg. 2001;76(1):36-46.

104. Vachhrajani S, Fawaz C, Mathieu D, *et al*. Complications of *Gamma Knife* surgery: an early report from 2 Canadian centers. J Neurosurg. 2008;109:2-7.

105. Headache Classification Committee of the International Headache Society (2013) The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013;33:629–808.

106. Buettner J, Wresch KP, Klose R. Postdural puncture headache: comparison of 25-gauge Whitacre and Quincke needles. Reg Anesth. 1993;18(3):166-9.

107. Pittoni G, Toffoletto F, Calcarella G, Zanette G, Giron GP. Spinal anesthesia in outpatient knee surgery: 22-gauge versus 25-gauge Sprotte needle. Anesth Analg. 1995;81(1):73-79.

108. Ferrante E, Trimboli M, Rubino F. Spontaneous intracranial hypotension: review and expert opinion. Acta Neurol Belg. 2020;120:9–18.

109. Chan SM, Chodakiewitz YG, Maya MM, Schievink WI, Moser FG. Intracranial Hypotension and Cerebrospinal Fluid Leak. Neuroimaging Clin N Am. 2019;29(2):213-226.

110. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. Neurology. 2013;81(13):1159-65.

111. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. Lancet Neurol. 2016;15(1):78-91.

112. Boyter E. Idiopathic intracranial hypertension. JAAPA. 2019;32(5):30-35.

113. Wall M. Update on Idiopathic Intracranial Hypertension. Neurol Clin. 2017;35(1):45-57.

114. Vieira DS, Masruha MR, Gonçalves AL, *et al*. Idiopathic intracranial hypertension with and without papilloedema in a consecutive series of patients with chronic migraine. Cephalalgia. 2008;28(6):609-613.

115. Sinclair AJ, Kuruvath S, Sen D, Nightingale PG, Burdon MA, Flint G. Is cerebrospinal fluid shunting in idiopathic intracranial hypertension worthwhile? A 10-year review. Cephalalgia. 2011;31(16):1627-1633.

116. Rocha-Filho PA. Post-craniotomy headache: a clinical view with a focus on the persistent form. Headache. 2015;55(5):733-8.

117. Lutman B, Bloom J, Nussenblatt B, Romo V. A Contemporary Perspective on the Management of Post-Craniotomy Headache and Pain. Curr Pain Headache Rep. 2018;22(10):69.

118. Wang Y, Cheng W, Lian Y, *et al*. Characteristics and relative factors of headache caused by cervicocerebral artery dissection. J Neurol. 2019;266(2):298-305.

119. Badhey A, Jategaonkar A, Anglin Kovacs AJ, *et al*. Eagle syndrome: A comprehensive review. Clin Neurol Neurosurg. 2017;159:34-38.

120. Colby CC, Del Gaudio JM. Stylohyoid complex syndrome: a new diagnostic classification. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;137(3):248-252.

121. Araya EI, Claudino RF, Chichorro J.Trigeminal Neuralgia: Basic and Clinical Aspects. Scienc Pub. 2020;16:1–18.

122. Cruccu G. Trigeminal Neuralgia. Continuum (Minneap Minn). 2017;23(2):396-420.

123. Gambeta E, Chichorro JG, Zamponi GW. Trigeminal neuralgia: An overview from pathophysiology to pharmacological treatments. Mol Pain. 2020;16:1744806920901890.

124. Tai AX, Nayar VV. Update on Trigeminal Neuralgia. Curr Treat Options Neurol. 2019;21(9):42.

125. Wu S, Lian Y, Zhang H, *et al*. Botulinum Toxin Type A for refractory trigeminal neuralgia in older patients: a better therapeutic effect. Journal of Pain Research. 2019;12:2177–2186.

126. Swanson. Oper Neurosurg (Hagerstown). 2019;17(2):S209-S228.

127. Constanzo F, Silva RSD, de Almeida DB, *et al*. *Gamma Knife* radiosurgery for trigeminal neuralgia: first case series from Latin America. Arq Neuropsiquiatr. 2019;77(4):232-238.

# CAPÍTULO 37

# EPILEPSIA

**Elaine Keiko Fujisao**

## INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde, cerca de 68 milhões de pessoas no mundo convivem com a epilepsia. A epilepsia é uma das quatro doenças neurológicas crônicas mais comuns, assim como enxaqueca, AVE e doença de Alzheimer[1]. A prevalência da doença ativa é de 6,38 por 1.000 pessoas e incidência de aproximadamente 61,44 novos casos por 100.000 habitantes[2]. Possui elevada morbidade contribuindo para 0,7% da incapacidade ajustada por anos de vida, o que pode estar relacionado diretamente com as crises (com maior risco de traumatismos e lesões) ou indiretamente relacionado ao uso de medicamentos e impacto negativo na qualidade de vida[3,4]. A mortalidade também é aumentada, sendo duas a três vezes maiores que na população geral, e principalmente relacionada com a refratariedade das crises e etiologia sintomática[5].

As crises epilépticas são definidas como ocorrência transitória de sinais e sintomas de atividade anormal excessiva ou sincrônica dos neurônios, na ausência de fatores temporários e reversíveis como insultos tóxicos, metabólicos ou febris[6]. A epilepsia, assim, é a predisposição das células neuronais em gerar crises epilépticas recorrentes e as consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais decorrentes delas. No entanto, a epilepsia não é uma doença única, mas um grupo de doenças que possuem diversas etiologias: estruturais, genéticas, infecciosas, metabólicas, autoimunes ou desconhecidas[7].

## QUADRO CLÍNICO

Existem vários tipos de crises epilépticas, cada uma com características diferentes, dependendo do lugar de início da crise. Outras crises, entretanto, podem não ser reconhecidas por pacientes, seus familiares e até mesmo por médicos, pois apresentam manifestações sutis, como alteração discreta de comportamento, olhar parado e movimentos automáticos [8].

Segundo a Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE (*International League Against Epilepsy*), de 2017, as crises epilépticas podem ser classificadas como de início focal, generalizado ou desconhecido, quando o início da crise não é presenciado. As crises de início focal (anteriormente chamadas de parciais) acontecem quando as redes neuronais se limitam a somente um hemisfério e as de início generalizado, quando se originam de algum ponto e rapidamente envolvem redes neuronais nos dois hemisférios. A manifestação mais precoce é o que define o tipo de crise. As crises focais podem evoluir para crise tônico-clônica bilateral (antigamente chamada de generalização secundária)[9].

As crises focais podem ainda ser divididas em perda ou não da percepção do ambiente. A percepção é definida como o conhecimento de si mesmo e do ambiente e pode estar preservada nas crises focais, por isso algumas pessoas com epilepsia podem interagir, responder e até mesmo falar durante uma crise. Por outro lado, há crises em que a perda da percepção ocorre desde o começo da crise, ou, pelo menos, há uma alteração na qualidade de percepção, mantém a consciência preservada, pode ficar com dificuldade para responder comandos e não conseguir se comunicar[9]. Assim, as crises podem ser classificadas em perceptivas (antigamente chamadas de

simples na classificação de 1981) e em disperceptivas (antigamente complexas).

A seguir, deve-se pesquisar o tipo predominante da crise: se com movimentos início motor ou não motor. Os de início motor, podem ser automatismos, que são os movimentos que acontecem repetidamente sem intervenção de uma vontade consciente. Podem ser atônicas, que são as crises em que se perde a força dos músculos e há, geralmente, uma queda. Crises clônicas que são movimentos repetitivos ritmados compostos de contrações e relaxamentos de um grupo muscular, rápidos e involuntários. Os espasmos epilépticos são como sustos, em que há uma mobilização maior de um grupo muscular, súbito. As crises hipercinéticas podem ser descritas como movimentos sem intenção de amplitude alta, envolvendo a parte proximal dos membros que podem parecer violentos. Crises mioclônicas são crises breves, rápidas, não ritmadas, de um grupamento muscular. E as crises tônicas são crises em que há contração sustentada de um ou mais grupos musculares[9].

As crises de início não motor podem ser classificadas como alterações sensitivas, como formigamento em um membro ou outras sensações como gelado ou quente; autonômicas–tipo batimento cardíaco acelerado, respiração alterada, náuseas e vômitos; alterações cognitivas, como dificuldade para falar, para realizar uma atividade, *deja vu* (sensação de já ter vivenciado o episódio), *jame vu* (sensação de estranhamento do ambiente ou situação) ou alucinações (ver coisas que não estão no ambiente). Outro tipo de crise não motora são as crises emocionais, que podem ser medo, alegria, ou crises com parada comportamental que são a suspensão da resposta com o meio. As crises focais podem evoluir para a crise tônico clônica bilateral, que é a crise com perda de consciência e evolução motora em todos os membros[9].

As crises generalizadas também podem ser classificadas em início motor e não motor (ausências), mas geralmente a percepção nas crises generalizadas não está preservada desde o início, por isso, não temos a subclassificação de perceptivas ou disperceptivas[9]. É importante determinar o início da crise, se a crise começou com movimentos tônicos, mioclônicos ou clônicos e como foi a sua evolução. Crises generalizadas tônico clônicas apresentam percepção alterada antes dos movimentos de contração e abalos, as crises clônicas evoluem e terminam com abalos rítmicos sustentados bilaterais; crises generalizadas tônicas apresentam-se como contração bilateral dos membros, por vezes, associados a rigidez cervical. Crises mioclônico-tônico-clônicas iniciam com abalos e evoluem e estão presentes em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil (EMJ). Crises mioclono-atônica apresentam abalos de membros seguidos de queda por perda de tônus, geralmente para trás. Crises de ausência ocorrem com a parada súbita da atividade e da percepção (como nas crises focais disperceptivas), mas seu início e final são mais abruptos e tendem a acometer indivíduos mais jovens e podem ser acompanhadas de automatismos. As crises de ausência atípicas têm início e términos mais graduais e podem levar a mais dúvidas no diagnóstico, por vezes a distinção das crises focais disperceptivas só pode ser feita pelo exame de eletroencefalograma (EEG)[10].

A classificação das crises (primeiro nível da classificação) contribui para o entendimento e classificação das epilepsias (segundo nível da classificação) e após isso, pode-se fazer um diagnóstico sindrômico específico (terceiro nível da classificação). De acordo com a classificação das crises, as epilepsias podem ser classificadas como: a) focais; b) generalizadas; c) focais e generalizadas combinadas; e d) desconhecidas[10].

As epilepsias generalizadas devem ter crises generalizadas e descargas epileptiformes generalizadas no EEG corroboram o diagnóstico, um exemplo é a EMJ. As epilepsias focais incluem crises unifocais ou multifocais, mas que envolvam somente um hemisfério, sendo assim, pode acometer o lobo frontal, parietal, temporal ou occipital[7,10]. O EEG mostra descargas epileptiformes focais localizadas

**Esquema expandido**

| Início focal | Início generalizado | Início desconhecido |
|---|---|---|
| Perceptivas / Disperceptivas | **Motoras** tônico-clônicas, clônicas, tônicas, mioclônicas, mioclono-tônico-clônicas, mioclono-atônicas, atônicas, espasmos epilépticos[2] | **Motoras** tônico-clônicas, espasmos epilépticos |
| **Início motor** automatismos, atônicas[2], clônicas, espasmos epilépticos[2], hipercinéticas, mioclônicas, tônicas | **Não-Motoras (ausências)** típicas, atípicas, mioclônicas, mioclonias palpebrais | **Não-Motoras** parada comportamental |
| **Início não motor** autonômicas, parada comportamental, cognitivas, emocionais, sensoriais | | Não classificadas [2] |
| Focal para tônico-clônica bilateral | | |

[1] Definições, outros tipos de crises e descritores são listados no artigo e glossário de termos
[2] Estas podem ser focais ou generalizadas, com ou sem alteração da perceptividade
[3] Por informação inadequada ou impossibilidade de inserir nas outras categorias

Figura 1: Classificação dos tipos de crises da ILAE, 2017.

Fonte: Adaptado de Fisher *et al*., 2017[9].

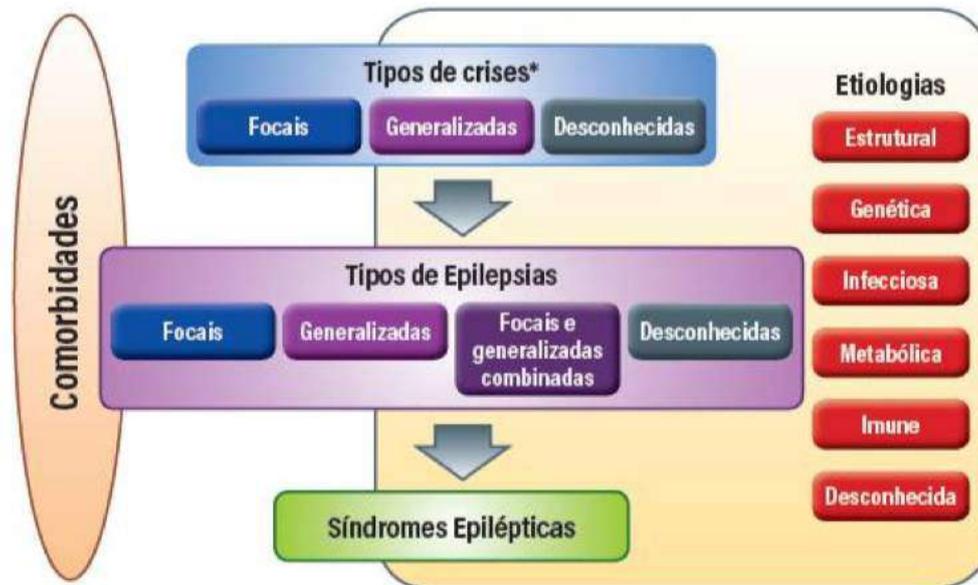



Figura 2: Esquema diagnóstico para a classificação das epilepsias.

Fonte: Adaptado de Scheffer *et al*. 2017[10].

na maioria das vezes, na área epileptogênica anatômica, exemplo de epilepsia focal é a epilepsia de lobo temporal mesial (ELMT). As epilepsias focais e generalizadas combinadas apresentam crises focais e generalizadas e o EEG pode revelar os dois padrões de descargas, mas não é obrigatório para o diagnóstico, exemplos são as síndromes de Dravet e a de Lennox-Gastaut[10,12].

A caracterização de uma síndrome epiléptica específica pode ajudar no manejo terapêutico além de fornecer mais informações sobre evolução, prognóstico e comorbidades. Durante todas estas etapas, a etiologia, que pode ter implicações sobre o tratamento, deve tentar ser obtida e pode necessitar de exames complementares[10].

A etiologia da epilepsia de um paciente pode ser classificada em mais de uma categoria etiológica, que não são hierárquicas e podem coexistir. As etiologias estruturais podem ser adquiridas, genéticas ou ambas. As adquiridas são acidente vascular encefálico, trauma, encefalopatia hipóxico-isquêmica, infecções, malformações do desenvolvimento cortical, a esclerose hipocampal, o hamartoma hipotalâmico, síndrome de Rasmussen e hemiconvulsão-hemiplegia-epilepsia, dentre outros. Quando uma etiologia estrutural tem uma base genética bem estabelecida, como o complexo da esclerose tuberosa, causada por mutações nos genes TSC1 e TSC2 que codificam a hamartina e a tuberina, ambos os termos etiológicos, estrutural e genética podem ser utilizados[10].

As epilepsias na quais a etiologia genética está presente são muito diversas e, na maioria dos casos, os genes responsáveis ainda não são conhecidos. Exceções são a síndrome de Dravet, na qual mais de 80% dos pacientes têm uma mutação do gene SCN1A. As causas de origem infecciosa, podem ser secundárias a uma infecção aguda como meningite ou encefalite, neurocisticercose, tuberculose, HIV, toxoplasmose e infecções congênitas como pelo citomegalovírus[10,12].

As causas metabólicas se referem a distúrbios metabólicos como a porfiria, a uremia, as aminoacidopatias, crises por dependência de piridoxina ou as por deficiência de folato. Houve grande crescimento no reconhecimento de epilepsias imunes tanto em adultos como em crianças, caracterizadas por uma inflamação imunomediada no sistema nervoso central, tais como a encefalite anti-receptor NMDA e a encefalite anti-LGI1. Existem ainda epilepsias em que as causas não são conhecidas, pela dificuldade de acesso aos exames diagnósticos ou pelo desconhecimento científico, e devem ser incluídas nesta categoria[10,12].

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da epilepsia é clínico e, em 2014, Fischer *et al.*,[6] propuseram uma definição operacional de epilepsia que ampliou os conceitos e definiu o diagnóstico de epilepsia em um dos três seguintes: pelo menos duas crises não provocadas (ou duas crises reflexas) ocorrendo em um intervalo superior a 24h; uma crise não provocada (ou uma crise reflexa) e chance de ocorrência de uma nova crise estimada em pelo menos 60% ou o diagnóstico de uma síndrome epiléptica. Isso autoriza o diagnóstico de epilepsia e o médico deve avaliar individualmente a introdução de fármacos anticrise.

Os principais diagnósticos diferenciais são a síncope (especialmente a síncope convulsiva); episódios isquêmicos transitórios; distúrbios do movimento, como discinesias paroxísticas, tiques, coreias; amnésia global transitória; vertigem; enxaqueca; doenças psiquiátricas, como ansiedade, crises de pânico, crises não epilépticas psicogênicas; distúrbios de sono (narcolepsias, parassonias) e quadros confusionais agudos[8].

Os exames complementares, como visto anteriormente, mais importantes para a avaliação do paciente com epilepsia é o EEG, vídeo EEG (VEEG), a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM). O EEG é um exame indolor, não invasivo, que pode ser feito ambulatorialmente, que registra a atividade elétrica cerebral, tem o objetivo de captar descargas epileptiformes no período

interictal (entre as crises)e, eventualmente, pode captar descargas epileptiformes ictais (durante a crise). O exame tem duração de 20 min e o método padrão de colocação dos eletrodos, o Sistema Internacional 10-20, amplamente utilizado na prática clínica, é capaz de detectar, nas epilepsias em geral, aproximadamente 58% das espículas[13]. Uma limitação do EEG é a baixa sensibilidade, Dantas *et al.*, (2014)avaliaram o exame e encontraram sensibilidade de 33,5% e especificidade de 90,9% sem diferenças quanto à idade e ao gênero[14]. EEGs repetidos ou de longa duração podem aumentar a sensibilidade para 80 a 90%[15].

A probabilidade de capturar uma crise durante o exame de rotina de 20 min em paciente com uma crise por semana é de 1%. Deste modo, o exame de VEEG é o recurso tecnológico mais utilizado para avaliação do período ictal[16,17]. O VEEG é um exame de eletroencefalograma com a gravação em vídeo co-registrado e pode durar várias horas, dias e semanas, a depender da suspeita médica. Ele é importante para avaliação de pacientes nos quais não se pode fazer o diagnóstico de epilepsia ou descartá-lo somente pela anamnese. O VEEG é também necessário nas investigações de epilepsia refratária, tanto para cirurgia de epilepsia, quando há a necessidade de identificar a região onde começam as crises, como também quando há suspeita de crises não epilépticas, principalmente as psicogênicas[18].

Importante lembrar que atualmente o termo foco epileptiforme tem sido abandonado e substituído por zona irritativa, que faz parte das cinco zonas que constituem a zona epileptogênica. A rede neuronal é formada por: a zona irritativa, de início ictal, sintomatogênica, lesional e de déficit funcional. A zona irritativa corresponde às descargas interictais, pode estar colocalizada com a zona de início ictal ou ser extensa e atingir outras áreas[19].

A TC de crânio é indicada para pacientes que se apresentam na emergência com a primeira crise epiléptica, conforme as diretrizes da Academia Americana de Neurologia (ANN), para orientar o manejo adequado principalmente em pacientes com exame neurológico anormal, história predisponente ou início de crises focais. Nestes casos, o tratamento imediato pode ser requerido, como hemorragias e lesões com efeito de massa[20]. Pode ser feita também quando o exame de ressonância magnética é contra-indicado, como nas pessoas com marcapasso, implantes cocleares, clipes e próteses metálicas[18,21].

A RM de encéfalo tem alta sensibilidade e especificidade para malformações corticais de desenvolvimento, incluindo displasia cortical focal (DCF) e esclerose mesial temporal, um grupo de lesões estruturais prevalentes associadas com risco aumentado de resistência aos medicamentos[22], sendo este um exame essencial para a avaliação pré-cirúrgica[23]. Em 2019, a Força Tarefa de Neuroimagem da ILAE, propôs o HARNESS- MRI, um protocolo de ressonância magnética estrutural central que compreende três aquisições: imagens ponderadas em T1, T2 *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) e plano 2D coronal ponderada em T2, todos em 3D de alta resolução. O protocolo HARNESS-MRI é aplicável a adultos e crianças[23].

Outros exames podem ajudar quando a ressonância magnética tem resultado normal e não explica a origem das crises, como o PET neurológico e o SPECT. A tomografia por emissão de prótons (PET) neurológico, é um exame funcional que avalia o metabolismo cerebral e pode ser feito no período interictal. No preparo para este exame, é importante que nas 24h anteriores não tenha havido nenhuma crise, para não confundir os resultados. O objetivo é identificar a área onde as crises se iniciam. A tomografia por emissão de fóton único (SPETC), ao contrário do PET, precisa ser realizada o mais próximo do início de uma crise, portanto, geralmente é realizada durante a internação do paciente na Unidade de VEEG[18].

Na avaliação pré-cirúrgica, a identificação do foco epileptiforme é o requisito mais importante e vários exames são utilizados com este fim: história clínica detalhada, EEG interictal e ictal, VEEG, avaliação neuropsicológica, a RM e, às vezes, PET

e/ou SPECT. Quando estes exames são insuficientes ou incongruentes, é necessário lançar mão de outras modalidades de investigação como eletrodos invasivos intracranianos, eletrodos profundos ou *strip/grid*[17].

Exames de sangue são úteis para identificar possíveis causas de crises epilépticas provocadas, também são realizados no acompanhamento para avaliar possíveis efeitos colaterais das medicações, o nível sérico das medicações fica restrito a pacientes grávidas e quando há suspeita de toxicidade[18].

## CONDUTA

O tratamento da epilepsia é primeiramente medicamentoso. A decisão de iniciar um tratamento para epilepsia deve ser individualizado, levando-se em conta o risco de recorrência, a idade, sexo, tipo de crise, as comorbidades e interações com outros medicamentos em uso. A base do tratamento são os fármacos anticrise (FAC), nomenclatura mais adequada do que drogas antiepilépticas ou anticonvulsivantes, uma vez que os medicamentos suprimem as crises, mas não a doença[24].

O objetivo da terapia com FAC é garantir a melhor qualidade de vida possível, maximizando o controle das crises e minimizando a toxicidade dos medicamentos, por isso deve-se sempre priorizar a monoterapia, iniciando o medicamento com doses baixas e aumentando de maneira lenta até que se atinja a menor dose suficiente para controle das crises[25].

O estudo SANAD (*Standard versus New Antiepileptic Drugs*) comparou a eficácia de vários antiepilépticos em adultos e crianças com epilepsia recém-diagnosticada. Para epilepsias focais, a carbamazepina, lamotrigina e oxcarbazepina se saíram melhor do que topiramato e gabapentina[26].

O ácido valpróico é mais eficaz do que a lamotrigina e o topiramato para epilepsias generalizadas e epilepsias não classificadas. A superioridade do ácido valpróico foi mais pronunciada no subgrupo com epilepsia genética generalizada. No entanto, as diretrizes atuais recomendam evitar o ácido valpróico em mulheres com potencial para engravidar sempre que possível, devido a maiores riscos de teratogênese[27].

Em estudo recente, Chen *et al.*28 (2018) acompanharam pacientes por 30 anos e encontraram ausência de crises em 1 ano de 63,7%, e destes, 86,8% estavam tomando um único FAC. Pacientes com epilepsia generalizada têm uma resposta melhor do que os com epilepsia focal. A probabilidade de ficar livre de crises diminui com cada regime de FAC sem controle de crises. Embora um segundo regime de FAC aumentasse em 11% os pacientes que ficaram livres de crises, o benefício foi reduzido em mais da metade para o terceiro regime e, ao tentar um quarto FAC ou mais forneceu menos de 5% de probabilidade adicional de não ter crises[28].

A epilepsia farmacorresistente é definida como a persistência de crises epilépticas apesar do uso de duas drogas bem toleradas e apropriadas, em monoterapia ou associadas, nos últimos doze meses ou um período três vezes maior que o período sem crises prévio a intervenção[29]. Esta farmacorresistência causa impacto negativo na qualidade de vida do paciente, que pode contribuir para a perda da independência, isolamento social e limitações laborais, contribuindo para a ocorrência de comorbidades psiquiátricas[4]. Portanto, estes devem ser encaminhadas para um centro terciário de epilepsia, para que possam ser avaliados para procedimentos cirúrgicos, o que será descrito em outro capítulo deste livro.

## REFERÊNCIAS


1. Organização Mundial da Saúde. Fact sheets Epilepsy. 2021. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy

2. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, *et al*. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology. 2017;88(3):296-303.

3. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et.al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2197-223.

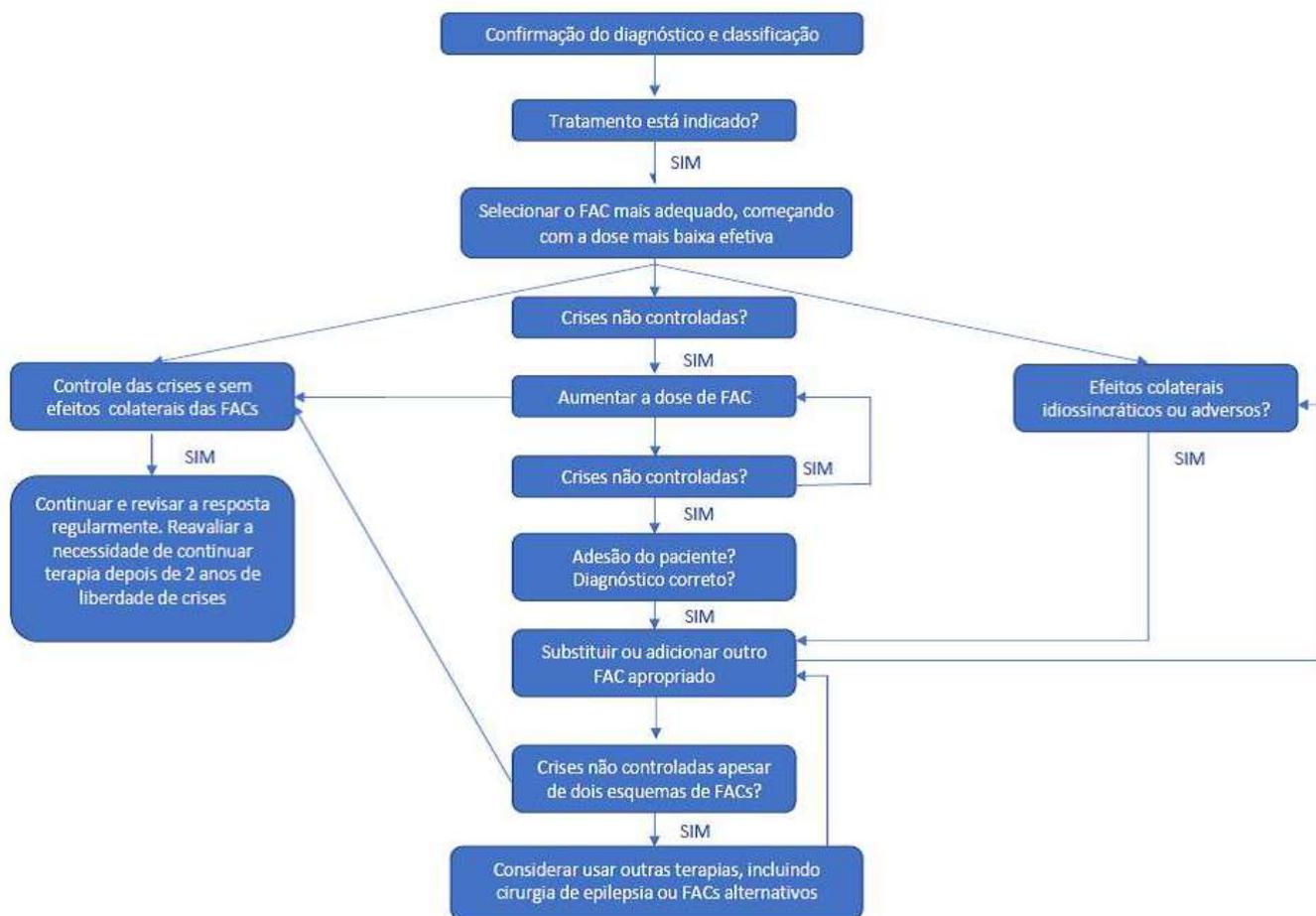



Figura 3: Princípios gerais para o tratamento farmacológico das epilepsias.

Fonte: Adaptado de Perucca *et al.*, 2018[24].


4. Tedrus GMAS, Fonseca LC, Carvalho RM. Epilepsy and quality of life: socio-demographic and clinical aspects, and psychiatric co-morbidity. Arq Neuropsiquiatr. 2013;71(6):385-391.

5. Bell GS, Gaitatzis A, Johnson AL, Sander JW. Predictive value of death certification in the case ascertainment of epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(12):1756-1758.

6. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(4):475-482.

7. Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. Epilepsia. São Paulo: Lemos Editorial; 2002.

8. Liga Brasileira de Epilepsia. Manual para o diagnóstico e tratamento das epilepsias. Rio de Janeiro: Thieme Revinter; 2021.

9. Fisher RS, Cross JH, French JA, *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):522-530.

10. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):512-521.

11. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L. A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res Treat. 2012;2012:630853.

12. Yacubian EM, Pinto LF, Morita M e Mendes MFSG. Classificação da ILAE das epilepsias: artigo da posição da Comissão de Classificação e Terminologia da International League against Epilepsy. Comissão de Consenso da Liga Brasileira de Epilepsia. Disponível em: https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/ClassificationEpilepsies-Scheffer2017-Brazil.pdf

13. Sadler RM, Goodwin J. Multiple electrodes for detecting spikes in partial complex seizures. Can J Neurol Sci. 1989;16(3):326-329.

14. Dantas FG, de Melo ES, Cavalcanti AP, *et al.* EEG in epilepsy: sensibility and specificity. J Epilepsy Clin Neurophysiol. 2014;20(2):116-118.

15. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an

operational curve. Epilepsia. 1987;28(4):331-334.

16. Sundaram M, Sadler RM, Young GB, Pillay N. EEG in epilepsy: current perspectives. Can J Neurol Sci. 1999;26(4):255-262.

17. Javidan M. Electroencephalography in mesial temporal lobe epilepsy: a review. Epilepsy Res Treat. 2012;2012:637430.

18. Engel J, Pedley TA. Epilepsy: a comprehensive textbook. 2° ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

19. Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. Brain. 2008;131(7):1818-1830.

20. Harden CL, Huff JS, Schwartz TH. Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2007;69:1772–1780.

21. Middlebrooks EH, Ver Hoef L, Szaflarski JP. Neuroimaging in epilepsy. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017;17(4):32.

22. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2015;84:1705–1713.

23. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, *et al*. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. Epilepsia. 2019;60(6):1054-1068.

24. Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. Med J Aust. 2018;208(5):226-233.

25. Raspall-Chaure M, Neville BG, Scott RC. The medical management of the epilepsies in children: conceptual and practical considerations. Lancet Neurol. 2008;7:57-69.

26. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, *et al*. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. Lancet. 2007;369:1000-1015.

27. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, *et al*. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet. 2007;369:1016-1026.

28. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. JAMA Neurol. 2018;75(3):279-286

29. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al*. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010;51:1069–1077.

# PARTE 9
# DEMÊNCIA E DISTÚRBIOS COGNITIVOS

# CAPÍTULO 38

## DEMÊNCIAS

**Fábio Henrique de Gobbi Porto**

**Alessandra Shenandoa Heluani**

**Guilherme Kenzzo Akamine**

## INTRODUÇÃO

Com o envelhecimento populacional como uma tendência progressiva na atualidade, a chance de um profissional de saúde se deparar com queixas de alterações cognitivas na prática clínica, independente da especialidade, aumenta exponencialmente[1]. Desta maneira, o conhecimento conceitual de cada etapa do *continuum* das alterações cognitivas é fundamental para o manejo adequado dos pacientes na prática clínica, independente do diagnóstico etiológico. Esse capítulo foca nas definições conceituais de cada etapa desse *continuum* de alterações cognitivas, principalmente em relação ao diagnóstico sindrômico, dando especial atenção não só às manifestações cognitivas, mas também aos sintomas comportamentais e psicológicos associados a cada etapa das alterações cognitivas abordadas.

Para a correta definição do *continuum* cognitivo, três parâmetros devem ser levados em conta na avaliação diagnóstica: grau de percepção do declínio cognitivo, desempenho cognitivo objetivo (testes de rastreio e/ou avaliação neuropsicológica) e desempenho funcional (como o sujeito desempenha as atividades na vida real). Quando esses três pontos são bem caracterizados, o diagnóstico sindrômico fica mais claro e possibilita um melhor raciocínio para a definição etiológica (Figura 1). O julgamento clínico é fundamental para a decisão de alteração ou não nos parâmetros citados, mas várias escalas e testes podem facilitar a tomada de decisão e o raciocínio clínico.

| | Percepção de declínio cognitivo | Declínio cognitivo objetivo | Declínio funcional |
|---|---|---|---|
| Cognitivamente intacto | ✗ | ✗ | ✗ |
| Declínio cognitivo subjetivo | ✓ | ✗ | ✗ |
| Comprometimento cognitivo leve | ✓ ✗* | ✓ | ✗ |
| Demência | ✓ ✗* | ✓ | ✓ |

* Corroborado por informante ou profissional de saúde.

Figura 1: Definições do o *continuum* das alterações cognitivas no idoso. Em vermelho o "x" representa a ausência e em verde o "v" representa a presença do item descrito.

Fonte: Os autores, 2021.

## DEFINIÇÃO: O *CONTINUUM* DAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS NO IDOSO

### Declínio cognitivo subjetivo

Por muito tempo existiu um pensamento clínico equivocado em que pacientes que procuravam avaliação médica por percepção de alterações na memória não deveriam ter nenhum problema cognitivo e provavelmente estariam preocupados em excesso com o desempenho cognitivo. Esse pensamento era válido principalmente quando os pacientes compareciam sozinhos à consulta. No entanto, estudos longitudinais demonstraram um risco aumentado de declínio cognitivo nos sujeitos que tinham percepção subjetiva de redução do desempenho cognitivo (principalmente na memória), podendo anteceder o diagnóstico de demência em 10 anos, em média[2–4]. É importante ressaltar que a maioria dos sujeitos com percepção subjetiva de declínio cognitivo não irão desenvolver demência, mas a possibilidade da percepção de declínio cognitivo ser um sintoma inicial de alguma doença neurodegenerativa (principalmente a doença de Alzheimer – DA), fez com que recentemente uma definição fosse proposta para facilitar o estudo desta condição[2].

Declínio cognitivo subjetivo (DCS) é uma condição caracterizada por: 1) autopercepção persistente de declínio na capacidade cognitiva, em comparação com o padrão prévio e habitual individual (que deveria ser normal), usualmente sem relação com nenhum evento agudo. A percepção externa (pela família, pessoas próximas e/ou profissionais de saúde) não é necessária para o diagnóstico; e 2) desempenho normal na testagem cognitiva de rastreio e/ou avaliação neuropsicológica, com resultados ajustados para variáveis demográficas (idade, escolaridade, etc)[5].

O diagnóstico diferencial do DCS é amplo e envolve desde o processo fisiológico de envelhecimento cerebral até fases iniciais de doenças neurodegenerativas[2]. Doenças neurológicas que classicamente causam alterações cognitivas [DA, parkinsonismos, doença cerebrovascular, demência frontotemporal (DFT), hidrocefalia de pressão normal, traumatismos cranioencefálicos] podem iniciar o quadro clínico com DCS. A maioria das doenças neuropsiquiátricas (depressão, ansiedade, etc) e distúrbios do sono (apneia obstrutiva do sono, insônia, alterações do ciclo sono-vigília, etc) podem causar alterações cognitivas ou percepção de declínio cognitivo. Padrões de personalidade e comportamento também podem influenciar a percepção subjetiva em relação ao desempenho cognitivo. Sujeitos com padrões de neuroticismo, traços somatoformes e medo excessivo de demência podem apresentar mais frequentemente a queixa de declínio cognitivo. Alterações endócrinas, metabólicas e sistêmicas como hipotireoidismo, diabetes, deficiências nutricionais (vitamina B12, ácido fólico, tiamina, etc), doença renal crônica e insuficiência cardíaca também podem estar relacionados com o DCS. Além disso, causas iatrogênicas, como medicações com efeito sedativo ou anticolinérgico, são frequentes na prática clínica.

Independentemente do diagnóstico etiológico, os sujeitos que apresentam DCS devem ser orientados em relação a mudanças do estilo de vida e controle dos fatores de risco para declínio cognitivo, com especial atenção para tratamento adequado da hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia, tratamento de transtornos neuropsiquiátricos associados, redução da obesidade e do sedentarismo, combate ao tabagismo, mudança da dieta com aproximação do estilo mediterrâneo de alimentação, melhora da qualidade do sono, promoção de estimulação cognitiva e engajamento social e redução da privação sensorial, principalmente déficits visuais e auditivos[6,7]. É fundamental corrigir as causas potencialmente tratáveis de declínio cognitivo (por exemplo, reposição de vitamina B12 em caso de deficiência, tratamento dos distúrbios de sono, etc) nos sujeitos com DCS. Até o momento que esse capítulo está sendo escrito, não existe nenhuma medicação aprovada para o tratamento do DCS. Dessa forma, a base do tratamento da condição se baseia no tratamento de causas

reversíveis subjacentes e no manejo farmacológico e não-farmacológico dos fatores de risco para declínio cognitivo.

## Comprometimento cognitivo leve

O comprometimento cognitivo leve (CCL) é uma condição heterogênea caracterizada por declínio cognitivo que não é suficientemente intenso para causar prejuízo funcional, evidenciando, dessa maneira, o diagnóstico de demência[8,9]. Nessa condição pode existir autopercepção de declínio cognitivo ou não. No caso de não haver autopercepção de declínio, o sintoma pode ser referido por uma terceira pessoa (cônjuge, familiar ou profissional de saúde). O CCL difere do DCS pela presença de alterações nos testes cognitivos de rastreio ou na avaliação neuropsicológica (que são normais no DCS). Normalmente a intensidade do declínio cognitivo é leve, porém, o parâmetro principal de diferencia o CCL da demência é a preservação das atividades funcionais[8]. Apesar de algumas atividades mais complexas (atividades profissionais, planejamento financeiro, organização pessoal) poderem estar levemente comprometidas e/ou necessitarem de mais esforço mental ou algumas adaptações, no CCL os sujeitos afetados conseguem viver de maneira independente ou não apresentam nenhuma grande mudança em relação à capacidade funcional prévia. Desta maneira, é fundamental a caracterização de padrões cognitivos, comportamentais e funcionais prévios (antes da doença) para facilitar a caracterização das mudanças associadas ao envelhecimento. Muitas vezes é necessário obter informações colaterais de membros da família, amigos e de profissionais da equipe de saúde.

Parte dos sujeitos com CCL tem a DA em uma fase pré-demencial, como causa subjacente ao declínio cognitivo[10]. Porém, da mesma maneira que o DCS, várias condições degenerativas ou não, podem causar o declínio cognitivo. O CCL pode representar um estado de transição entre o envelhecimento normal e a demência leve, tanto em termos cognitivos quanto neuropatológicos[11,12]. A condição destaca-se entre os principais fatores de risco para a demência, com uma taxa de conversão anual para demência entre 5% e 15% (em comparação com uma taxa de 1% em idosos cognitivamente normais)[8]. É importante ressaltar que, apesar da forte associação com a DA, o diagnóstico de CCL não é sinônimo de DA ou outra demência degenerativa na fase pré-demencial, uma vez que inúmeros estudos mostram reversão para cognição normal ou estabilidade cognitiva em uma parcela dos sujeitos com CCL[3,13,14]. No entanto, mesmo os sujeitos com CCL que revertem para um desempenho cognitivo normal têm maior risco de evoluir para demência quando comparados com sujeitos que nunca tiveram declínio cognitivo[15,16].

O CCL pode ser dividido em formas amnésticas (CCL A) e não-amnésticas (CCL NA)[9,17]. Essa primeira divisão diz respeito ao acometimento ou não do domínio da memória na avaliação cognitiva. Classicamente o CCL A está mais relacionado ao diagnóstico de DA do que o CCL NA. Porém, essa correlação não é ubíqua e existe uma grande heterogeneidade clínica. O CCL NA estaria relacionado mais fortemente a outras doenças que não DA como doença cerebrovascular (principalmente a forma com isquemias subcorticais de doença dos pequenos vasos), doenças neuropsiquiátricas, condições metabólicas, etc. A segunda divisão utilizada na caracterização do CCL é se existe apenas um ou mais de um domínio cognitivo afetado. No caso de apenas um domínio ser afetado, o CCL é caracterizado de "CCL único domínio – CCL UD". Quando mais de um domínio é afetado, a caracterização é "CCL múltiplos domínios - CCL MD". Assim, existem 4 possibilidades de classificação: CCL A UD, CCL A MD, CCL NA UD e CCL NA MD. Normalmente a forma de múltiplos domínios é mais grave e mais próxima da síndrome demencial no *continuum* de alterações cognitivas.

Recentemente critérios diagnósticos de CCL por DA foram publicados na literatura[10]. Esse diagnóstico é possível através de biomarcadores de

imagem (ressonância magnética e imagem nuclear) e no líquor (LCR). Biomarcadores podem demonstrar a deposição do peptídeo amiloide (dosagem do peptídeo amiloide no LCR e PET-amiloide), deposição da proteína Tau (dosagem da proteína p-Tau no LCR e PET-Tau) e neurodegeneração (atrofia em algumas áreas específicas na ressonância magnética, dosagem da proteína t-Tau no LCR e hipometabolismo em regiões típicas da DA no PET-FDG). Apesar de fundamental no campo da pesquisa, a validade clínica da determinação etiológica por biomarcadores ainda não foi totalmente validada na prática clínica e está além do escopo desse capítulo. Os próximos anos serã,o importantes na determinação de opções terapêuticas com drogas potencialmente modificadoras de doença nos CCLs por DA.

Da mesma maneira que no DCS,não existe nenhuma medicação aprovada para o tratamento do CCL. Porém, a investigação diagnóstica ampla e tentativa de diagnóstico etiológico é importante para o tratamento de causas potencialmente reversíveis. Semelhante ao DCS, as mesmas medidas não-farmacológicas devem ser implementadas e enfatizadas como medidas de redução de risco para demência.

## Demência

Demência é definida como uma síndrome caracterizada por declínio em mais de 1 domínio cognitivo, sendo suficientemente intenso para causar alteração da capacidade funcional (social, laboral, autocuidado, etc)[18]. Aqui alguns pontos são importantes:

1. demência é um diagnóstico sindrômico e não etiológico. A definição clássica de "síndrome" é um conjunto de sinais e sintomas que frequentemente aparecem em conjunto e que podem ter várias possíveis etiologias. Desta maneira, diagnósticos como "demência senil" ou simplesmente "demência" não deve ser encarada como etiologia;

2. o diagnóstico de demência exige a existência de declínio cognitivo, ou seja, uma piora em relação ao funcionamento cognitivo prévio. Algumas vezes é difícil caracterizar declínio cognitivo principalmente em sujeitos com alguma alteração crônica da cognição, tais como as alterações do desenvolvimento. Nesse sentido, informações colaterais com familiares, amigos ou qualquer fonte disponível que ajude a caracterizar um declínio nas funções cognitivas são fundamentais para a correta caracterização da síndrome demencial. O mesmo raciocínio é válido para o nível de funcionamento nas atividades diárias. É importante ressaltar que nem sempre essas alterações cognitivas e funcionais são percebidas pelo doente, visto que a presença de anosognosia é comum e até mesmo um fator de risco para demência[19];

3. o diagnóstico de demência é caracterizado por declínio em pelo menos dois domínios cognitivos, mas não necessariamente da memória. Classicamente, quando se pensa em demência, automaticamente a presença de amnésia (principalmente anterógrada- dificuldade de aprender novas informações) vem à mente. Realmente a maior parte das demências tem o declínio na memória como parte do quadro, uma vez que a principal causa de demência, a DA, tipicamente afeta a memória de maneira desproporcional. No entanto, o acometimento da memória não é necessário nem suficiente para o diagnóstico de demência. Domínios como linguagem, funções executivas, atenção complexa, funções perceptomotoras e cognição social podem ser afetados independentemente da memória. Um exemplo é a DFT, na qual as alterações de linguagem, funções executivas e cognição social ultrapassam em muito o acometimento da memória[20];

4. a definição de síndrome demencial não necessariamente exige início e piora lentamente progressivos e/ou cronicidade. Apesar da maior parte das demências

seguirem o curso descrito por serem doenças neurodegenerativas, existem quadros demenciais com possibilidade de reversão (parcialmente, na maioria das vezes, mas ocasionalmente completa – genericamente denominadas de demências potencialmente reversíveis), início rápido (demências rapidamente progressivas como as doenças priônicas ou encefalites, por exemplo) e curso não progressivo (alguns tipos de demências vascular ou relacionadas a insultos cerebrais não progressivos). Desta maneira, o tempo de início e curso da doença não participam da definição da síndrome demencial; e

5. apesar de não constar explicitamente na definição de demência, alterações de comportamento denominadas "alterações comportamentais e psicológicas em demência" são muito frequentemente associadas às síndromes demenciais, sendo parte integrante do conjunto de sintomas presentes que reduzem a qualidade de vida do paciente e da família e contribuem para o declínio funcional e aumento do estresse familiar[21]. As alterações comportamentais podem até mesmo anteceder a fase demencial em algumas condições neurodegenerativas, condição classificada como declínio comportamental leve[22]. Sendo assim, a avaliação e caracterização dessas alterações de comportamento devem fazer parte da rotina clínica nesses pacientes. A tríade clássica das demências é: alteração cognitiva associada à alteração de comportamento causando declínio funcional (Figura 2).

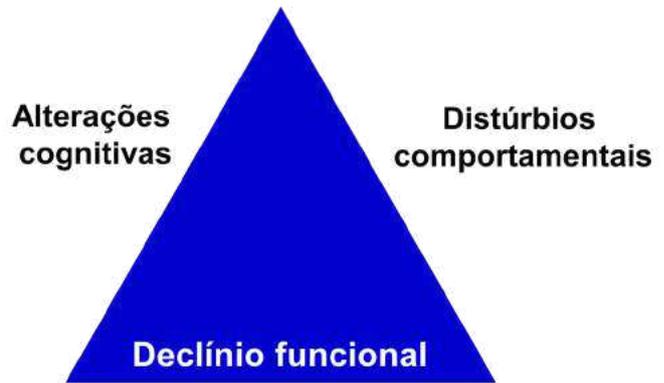



Figura 2: Tríade das demências.

Fonte: Os autores, 2021.

**# Nota**: O termo "demência" foi substituído por "transtorno neurocognitivo maior" na quinta edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (conhecido como DSM V)[23,24]. Da mesma maneira, o CCL foi denominado "transtorno neurocognitivo menor". A substituição foi motivada pela alta carga emocional negativa associada ao termo "demência" com a conotação de "loucura" ou "insanidade". Entretanto, neste capítulo o termo clássico "demência" será usado com a ressalva de que a palavra deve ser usada sempre seguida da explicação técnica quando usada com familiares.

## Comprometimento comportamental leve

Recentemente, o termo comprometimento comportamental leve (CCoL) foi cunhado para definir alterações neuropsiquiátricas que começam tardiamente (após os 50 anos de idade) e que podem representar sinais precoces de doenças neurodegenerativas[25]. Nessa condição existem sintomas neuropsiquiátricos que representam mudanças em relação ao padrão prévio e que impactam as relações pessoais, sociais ou profissionais do paciente. As alterações de comportamento podem ser caracterizadas em diferentes classes (motivação, controle emocional, controle de impulsos, adequação social e percepção, e conteúdo do pensamento). A definição de CCoL não comporta a presença de demência, mas o CCL pode ser uma morbidade associada à condição.

As alterações de comportamento tardias que caracterizam o diagnóstico de CCoL são importantes de serem levadas em consideração, pois representam um fator de risco para deterioração cognitiva progressiva e evolução

para CCL e demência. É importante ressaltar que os sintomas comportamentais do CCoL podem ser de difícil manejo e/ou refratários ao tratamento, e frequentemente reduzem a qualidade de vida de maneira clinicamente relevante.

### Avaliação cognitiva e neuropsicológica nas demências

Nos quadros demenciais, a avaliação cognitiva pode ser didaticamente dividida em testes de rastreio e avaliação neuropsicológica completa. Os testes de rastreio possibilitam uma verificação breve da cognição, mas não são sensíveis para uma compreensão mais profunda, principalmente nos quadros mais sutis e nos indivíduos de alta escolaridade. A vantagem dos testes de rastreio é a identificação de declínios cognitivos mais evidentes de forma relativamente rápida e a possibilidade de aplicação durante a avaliação médica. Abaixo, algumas sugestões de instrumentos normatizados:

- Mini exame do estado mental (MEEM): de fácil e rápida aplicação (em torno de 10 min). Avalia-se a orientação, atenção, memória, atenção, cálculos, linguagem e habilidades visuoespaciais. Dados normativos de indivíduos analfabetos até >11 anos de escolaridade[26]. Apesar de ser o teste de rastreio cognitivo mais utilizado na prática clínica, principalmente por não especialistas em demências, o MEEM apresenta uma baixa sensibilidade para detecção de alterações nas funções executivas e linguagem, o que faz necessária cautela na interpretação de resultados "normais" em sujeitos com fases iniciais de declínio cognitivo, sujeitos com alta escolaridade e /ou predomínio de disfunções executivas e de linguagem.

- Montreal cognitive assessement (MoCA): indicado para paciente que tenham no mínimo 4 anos de escolaridade e sua aplicação é de aproximadamente 20 min. Avalia a atenção, funções executivas, habilidades visuoespaciais, memória, linguagem, cálculo, raciocínio abstrato e orientação. Auxilia no diagnóstico de CCL e demência, sendo que pontuações maiores que 25 são consideradas normais[27]. O MoCA foi desenvolvido para tentar suprir as dificuldades descritas em relação ao MEEM, sendo mais sensível para detecção de alterações nas funções executivas e linguagem. Além disso, o MoCA é melhor para tentar diferenciar o padrão da alteração na memória, avaliando se existe ou não benefício com dicas semânticas e/ou com múltiplas escolhas após a recordação livre.

- Addenbrooke's cognitive examination-revised (ACE-R): escala utilizada para a detecção de declínio cognitivo em várias demências por avaliar múltiplos domínios cognitivos. Avalia a orientação, atenção, memória, fluência, linguagem e habilidades visuoespaciais. Pode ser aplicada em pacientes mais jovens[28], pois há dados normativos para a população brasileira para indivíduos entre 50 e 93 anos de idade, de 4 a 24 anos de escolaridade[29]. Tanto o MEEM, o MoCA como o ACE-R são testes de rastreio cognitivo e podem ser utilizados na prática clínica por médicos envolvidos na avaliação de sujeitos com declínio cognitivo.

- Mattis dementia rating scale (MDRS): a escala Mattis é utilizada, normalmente, por neuropsicólogos para detectar demências desde as fases iniciais. Pode ser considerada uma escala de rastreio cognitivo mais profunda que os testes descritos anteriormente. Avalia-se a atenção, iniciação e perseveração, construção, conceituação e memória, com dados normativos para os indivíduos ≥ 50 anos e escolaridade de 0 a ≥13 anos[30].

## PRINCÍPIOS GERAIS DA AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

### Avaliação neuropsicológica (ANP)

Tem como proposta verificar a presença e gravidade de prejuízos cognitivos, caracterizar quais domínios são afetados e preservados,

auxiliando desta maneira no diagnóstico diferencial das diversas etiologias de demência (por exemplo, processos degenerativos x transtorno de humor, DA x DFT), além de fornecer diretrizes para as intervenções necessárias[31].

A ANP é composta por várias fontes de informação, onde se realiza uma análise quantitativa e qualitativa das alterações cognitivas e comportamentais, além de avaliar o impacto das disfunções nas atividades de vida do paciente[32,33]. O impacto na funcionalidade é relevante quando se cogita um quadro demencial. A presença de um familiar na primeira consulta é de grande valia, pois informará sobre o funcionamento prévio e atual do paciente.

Testes mais específicos apresentam maior sensibilidade para avaliação dos domínios cognitivos e a maioria deles é de uso restrito aos psicólogos. A entrevista inicial e a observação clínica favorecem o levantamento de hipóteses e a escolha de instrumentos técnicos padronizados e normatizados com base na idade, sexo e escolaridade[34].

O desempenho quantitativo de um indivíduo com demência habitualmente apresenta-se com dois desvios-padrão (-2DPs) abaixo do esperado para a idade e escolaridade, o que representaria, um percentil 3 ou menos[35]. Na ANP são avaliados o quociente intelectual (QI) e as funções cognitivas da memória, atenção, funções executivas, linguagem, funções perceptomotora e cognição social.

## Memória

Entre as queixas de memória podem ocorrer repetição dos conteúdos nas conversações, dificuldades em recordar uma lista de compras com poucos itens ou compromissos. Na atenção pode haver dificuldade em lidar com estímulos concomitantes, tendência a lidar com estímulos em menor quantidade e processos mais simples. O processamento cognitivo pode apresentar-se mais lentificado. Nas funções executivas, o paciente pode ter dificuldade para se organizar, planejar e tomar decisões. Na linguagem podem apresentar dificuldades para se expressar ou terem alterações na compreensão. Dificuldade na condução de veículos e deambular por locais conhecidos podem indicar alterações nas funções perceptomotoras. Na cognição social podem tomar decisões sem considerar a segurança e adotar comportamentos sociais pouco aceitáveis, demonstrando pouca sensibilidade.

Sintomas depressivos são frequentes e podem alterar o funcionamento cognitivo. Entretanto, quando os sintomas são tratados e revertidos, mas as alterações cognitivas persistem, é sinal de que um quadro degenerativo está presente[28].

## Avaliação das atividades funcionais e instrumentais (AIVD)

A avaliação da funcionalidade é fundamental para clarificar o diagnóstico de demência[36]. As atividades instrumentais são aquelas atividades mais complexas e o grau de eficiência ou dificuldade na execução dessas tarefas pode indicar o nível de autonomia do paciente, como por exemplo, o uso de equipamentos de comunicação (telefone/celular, computador), lembrar de compromissos, administrar suas medicações, habilidade para lidar com dinheiro (pagamentos e compras), compreender e discutir um assunto, dentre outras.

## Avaliação funcional por meio de informações do familiar

Questionário de atividades instrumentais de Pfeffer (FAQ): abrange questões sobre habilidade de preparar refeições, se manter em dia com atualidades, finanças, compras, recordar-se de compromissos dentre outras[37]. Um ponto de corte ≥5 indica um comprometimento funcional. Essa escala pode ser aplicada pelo médico para obter informações sobre a funcionalidade do paciente através da opinião dos familiares.

Escala de avaliação de incapacidade em demência (DAD-Br): avalia as atividades de vida diária básicas (higiene pessoal, vestuário, alimentação, continência, higiene e alimentação) e

atividades instrumentais complexas[38].

Activities of daily living questionnaire (ADLQ): avalia atividades de autocuidado, interação, organização, planejamento, participação social, atividade intelectiva e alimentação. Possui boa precisão para detectar declínio leve e acentuado nos casos de demência de Alzheimer[39].

## Escala de avaliação instrumental por meio da observação direta

Nas situações em que o idoso reside sozinho e não convive com alguém que possa trazer informações sobre a funcionalidade, pode-se observar o paciente durante a execução de algumas tarefas, para verificar se existe um prejuízo ou não em determinadas habilidades. A *Direct Assessment of Functional Status Test (DAFS-BR) é composta* por tarefas envolvendo orientação temporal, habilidades com dinheiro, comunicação, vestir-se, alimentar-se e habilidade de realizar compras. Apresenta boa acurácia para os casos de demência nas fases iniciais[40].

## Investigação complementar

Os exames complementares nas demências servem para excluir causas potencialmente reversíveis de declínio cognitivo (por exemplo, doenças da tireoide, deficiência de vitamina B12 e neurossífilis) e para o direcionamento da etiologia específica (por exemplo, ressonância magnética do crânio revelando predomínio de atrofia em regiões mesiais temporais em paciente com DA ou presença de doença cerebrovascular subcortical nas demências vasculares).

A Tabela 1 traz uma lista com os exames complementares a serem solicitados diante de um paciente com suspeita de demência[41]:

## Sintomas comportamentais e psicológicos das demências

BPSD (do inglês, *behavioral and psychological symptoms in dementia*) são os sintomas comportamentais e psiquiátricos presentes nas demências. Eles incluem distúrbios de humor, apatia, agitação, agressividade, psicose, distúrbios da regulação do impulso e do comportamento, distúrbios do sono e do comportamento alimentar (Tabela 2).

Embora todos esses BPSD possam estar presentes de maneira universal nas demências, alguns tipos de demência estão mais associados com alguns desses sintomas. Por exemplo, depressão é mais comum na demência vascular e alucinações são mais vistas na demência com corpos de Lewy (DCL) do que na DA. Pacientes com DFT variante comportamental (DFT-vc) comumente manifestam desinibição do comportamento, perambulação e apatia[42].

Os BPSD podem estar presentes em todos os estágios da progressão das demências, inclusive em estágios pré-demência. Entretanto, sua prevalência parece ser maior nos estágios moderados e moderadamente graves das demências, quando comparado com estágios leves ou graves[43].

A presença de BPSD nas demências está associada a maior sobrecarga do cuidador, maior prejuízo funcional, maior risco de institucionalização, pior qualidade de vida, progressão acelerada do quadro demencial, mortalidade mais precoce e maior carga de marcadores neuropatológicos de demência[25].

Além disso, BPSD em idosos cognitivamente saudáveis predizem evolução para CCL[44], assim como maior risco de conversão do estágio de CCL para demência[45]. Por isso, idosos com os BPSD, sobretudo aqueles que se iniciam pela primeira vez no envelhecimento, devem ser investigados quanto à possibilidade de um transtorno neurocognitivo subjacente.

## MANEJO DOS BPSD – PRINCÍPIOS GERAIS

Embora muitas vezes o tratamento farmacológico seja necessário, as intervenções não-farmacológicas sempre devem ser tidas como

| Modalidade de exame | Comentários |
|---|---|
| Sangue* | Hemograma, eletrólitos (sódio, potássio, cálcio), ureia, creatinina, TSH, T4 livre, albumina, TGO, TGP, gama-GT, vitamina B12, sorologias para sífilis e HIV |
| Neuroimagem estrutural* | Ressonância magnética (preferível) OU tomografia computadorizada de crânio |
| Exame do LCR | Considerar nos casos de: demência pré-senil (início antes dos 65 anos); suspeita de hidrocefalia de pressão normal, apresentação ou curso clínico atípico; suspeita de doença inflamatória, infecciosa ou priônica do SNC.<br>Útil também para aumentar a confiabilidade diagnóstica *in vivo* da DA (níveis de β-amiloide 1-42, tau e fosto-tau podem indicar “assinatura patológica” da DA). |
| Neuroimagem funcional | $^{18}$F-FDG PET ou $^{99m}$TC-HMPAO SPECT.<br>Biomarcadores de neurodegeneração, aumentam a confiabilidade diagnóstica e ajudam no diagnóstico diferencial dentre as causas degenerativas. |

Tabela 1: Exames complementares para a investigação de demências.

* Obrigatório para todo o paciente com suspeita de demência.

Fonte: Os autores, 2021.

| | |
|---|---|
| **Apatia** | Retraimento<br>Perda de interesse<br>Desmotivação<br>Redução da iniciativa e do planejamento de ações |
| **Agressão** | Resistência agressiva às tarefas<br>Agressão física<br>Agressão verbal |
| **Distúrbios de humor** | Depressão<br>Mania/hipomania<br>Irritabilidade |
| **Psicose** | Alucinações<br>Delírios |
| **Desregulação do impulso e do comportamento** | Desinibição (comportamentos sociais e/ou sexuais inapropriados)<br>Sintomas obsessivos e compulsivos<br>Estereotipias |
| **Distúrbios do sono** | Insônia<br>Transtornos de ritmo circadiano (por exemplo, avanço ou atraso de fase, sono polifásico)<br>Sonolência excessiva |
| **Distúrbios do comportamento alimentar** | Hiperfagia ou inapetência<br>Mudanças de preferências alimentares<br>Hiperoralidade<br>Comer noturno |
| **Agitação** | Perambulação sem objetivo<br>Inquietação psicomotora<br>Comportamentos repetitivos |

Tabela 2: Lista de BPSD frequentes das demências.

Fonte: Os autores, 2021.

primeira escolha de tratamento.

Uma situação de exceção é quando o BPSD conferir riscos ao paciente ou a terceiros[46]. Nesses casos, o uso de psicofármacos pode ser imprescindível, ainda que não haja indicação formal em bula para nenhum BPSD em contexto de demências. Por isso, o médico deverá sempre avaliar o risco atrelado aos BPSD. Por exemplo, quando houver sintomas psicóticos que levem o paciente a ficar agitado e agressivo com o cuidador, a possibilidade do uso de medicações antipsicóticas deverá ser discutida com os familiares, sopesando os riscos e benefícios; ou quando houver uma síndrome depressiva com perda de autocuidado ou ideação suicida, o uso de antidepressivos poderá ser benéfico.

Dito isso, a investigação de fatores precipitantes dos BPSD deverá ser feita sempre de forma minuciosa (Figura 1)[46]. É somente com essa investigação que estratégias de intervenção mais direcionadas poderão ser instituídas.

A Tabela 3 traz medicamentos que podem ser tentados para os diferentes tipos de BPSD. Ela não é exaustiva e não deve ser lida como diretriz de tratamento, pois, com exceção da pimavanserina, nenhuma delas é aprovada em bula para essa finalidade.

## Tratamento farmacológico

### Psicose

Os tipos de delírios mais frequentes nas demências são os delírios de roubo e os relacionados a falsos reconhecimentos (por exemplo, delírio de Capgras, em que o paciente acredita que um determinado familiar foi substituído por um impostor). Alucinações visuais podem estar presentes de maneira precoce na DCL, com alucinações visuais geralmente vívidas de bichos, pessoas ou vultos. Além disso, alucinação visual é fator de risco para declínio cognitivo futuro na doença de Parkinson[46].

Nas demências, em que o uso de anticolinesterásicos está indicado (por exemplo, DA e DCL), pode haver benefício com tais medicações para os sintomas psicóticos[47].

O uso de antipsicóticos está associado ao aumento de eventos cerebrovasculares (por exemplo, AVE, ataque isquêmico transitório e síncope) e ao aumento de mortalidade por todas as causas em idosos com demência[48]. Portanto, o uso dessas medicações deve ser restrito e criterioso. A Associação Americana de Psiquiatria recomenda o seu uso para agitação, psicose e comportamentos agressivos quando esses sintomas trouxerem grande sofrimento ou riscos de lesão ao paciente ou a terceiros[49].

### Depressão

A depressão pode ser uma causa reversível de declínio cognitivo. Por outro lado, a depressão, principalmente quando o primeiro episódio da vida é de início tardio (≥60 anos), está associada a declínio cognitivo subsequente[50].

O acúmulo cerebral de proteína β-amiloide (assinatura patológica da DA) está presente em grande proporção de idosos deprimidos. Doença cerebrovascular também está fortemente associada a sintomas depressivos no idoso, podendo precipitá-los ou perpetuá-los por uma desconexão dos tratos frontoestriatais responsáveis pela regulação cognitiva e emocional[51].

Não há claro benefício na literatura quanto ao uso de antidepressivos para depressão em demências[52–55], possivelmente por problemas metodológicos dos ensaios clínicos, além de grande heterogeneidade em suas metodologias.

Tendo em vista que a depressão claramente piora a qualidade de vida de pacientes com demência, o julgamento clínico tem levado à recomendação de tentativa com um inibidor seletivo de recaptação de serotonina[56].

| Fatores do paciente | Fatores do cuidador | Fatores do ambiente |
|---|---|---|
| Medicações<br>Dor<br>Doenças clínicas agudas (ex: *delirium*)<br>Tédio<br>Transtorno psiquiátrico pré-mórbido) | Expectativas incompatíveis com o estágio da demência<br>Problemas de comunicação<br>Estresse do cuidador | Excesso de estímulos<br>Pobreza de estímulos, falta de atividades na rotina<br>Exposição restrita à luz<br>Problemas de segurança |

Figura 1: Fatores precipitantes dos BPSD associados ao paciente, ao cuidador e ao ambiente.

Fonte: Os autores, 2021.

| BPSD | Medicamento | Comentários |
|---|---|---|
| Psicose | Anticolinesterásicos (donepezila, rivastigmina) | Benefícios para psicose na DA e DLC |
| | Pimavanserina* | Aprovada nos Estados Unidos para psicose relacionada à doença de Parkinson |
| | Risperidona, aripiprazol, olanzapina | Usar por curto período de tempo e nas mínimas doses necessárias |
| | Clozapina, quetiapina | Podem ser opções para psicose na demência da doença de Parkinson e na DCL |
| Depressão | Sertralina<br>Citalopram, escitalopram | Opção segura e bem tolerada<br>Podem prolongar o intervalo QT |
| Distúrbios do sono | Trazodona<br>Mirtazapina | Hipotensão postural, tontura<br>Ganho de peso |
| Apatia | Metilfenidato[61]<br>Anticolinesterásicos[62] | Pode induzir perda de peso, agitação<br>Podem ter efeitos de ativação psicomotora |
| Agitação[63] | Citalopram<br>Risperidona | |

Tabela 3: Opções farmacológicas para o tratamento dos BPSD.

* Não disponível no Brasil.

Fonte: Os autores, 2021.

## Distúrbios do sono

São decorrentes de atrofia de estruturas implicadas no ciclo sono-vigília, como o núcleo supraquiasmático e, em alguns tipos de demência, da redução da atividade colinérgica, também fundamental para a fisiologia desse ciclo.

Nenhum estudo de boa qualidade metodológica demonstrou benefícios consistentes com medicações sedativas. Benzodiazepínicos e "drogas-Z" devem ser evitadas nos idosos por aumentarem o risco de quedas, piora cognitiva e *delirium*[56]. A trazodona e a mirtazapina podem ser alternativas mais seguras.

## Apatia

A apatia na DA parece estar relacionada à redução da neurotransmissão dopaminérgica. Trata-se de uma síndrome que envolve redução de motivação, interesse, iniciação de comportamentos dirigidos por metas, além de perda da emoção espontânea ou da responsividade emocional[57].

Pode estar presente em várias demências, destacando-se a DFT-vc, DA e a demência vascular subcortical. Nessas etiologias, a apatia tende a ser um BPSD persistente, agregando grande prejuízo funcional e piora na qualidade de vida[58].

## Agitação

Agitação pode ser amplamente definida como um comportamento motor excessivo ou agressão física ou verbal[59]. Ela sempre deve ser investigada de maneira cuidadosa, pois pode surgir em decorrência de múltiplos fatores: necessidades não atendidas do paciente (por exemplo, dor, temperatura desconfortável), efeitos colaterais de medicações (por exemplo, acatisia por antipsicóticos), dor, *delirium* hiperativo, etc[60]. Um tratamento bem-sucedido da agitação passará pela correção desses fatores. Em alguns casos, a agitação também pode ser decorrente de outros BPSD, como psicose, ansiedade, irritabilidade e desinibição, e essa discriminação é importante para o manejo.

O tratamento farmacológico deve ser considerado apenas quando a remoção dos fatores desencadeantes não tiver sido efetiva, quando o comportamento é grave ou quando a agitação é persistente.

## Tratamento não-farmacológico

A abordagem não-farmacológica deve ser instituída para todos os pacientes com demência apresentando BPSD.

a) revisão da prescrição: considerar a suspensão de medicações que possam estar contribuindo para o BPSD (por exemplo, apatia e sonolência por antipsicóticos; agitação e hiperativação por antidepressivos; psicose por antiparkinsonianos);

b) anamnese e exame físico abrangentes: buscar por locais de dor, lesões de cavidade oral, prótese dentária desajustada, sinais de agravos clínicos levando a *delirium*;

c) avaliação e modificações do ambiente

- ambientes muito estimulantes podem levar à agitação psicomotora (por exemplo, barulho, múltiplas conversas simultâneas e, rotina com excesso de atividades), enquanto ambientes pouco estimulantes podem contribuir com apatia e sonolência excessiva; A intervenção com terapia ocupacional pode ser particularmente interessante nesse contexto;

- quando há padrão de piora de agitação, piora cognitiva e psicose ao entardecer (*sundowning* ou síndrome do entardecer): 1) orientar adequação de luminosidade do ambiente (isto é, exposição solar diurna, com iluminação mais amena à noite), 2) orientar medidas de higiene do sono e 3) estimular atividade física supervisionada para ajuste de ciclo sono-vigília; e

- identificar se há algum contexto em que os

BPSD tendem a ocorrer. Por exemplo, se o paciente oferece resistência e fica agitado apenas para tomar banho, uma estratégia possível é reduzir a frequência dos banhos.

d) as evidências para as seguintes estratégias não-farmacológicas para redução de BPSD são heterogêneas e nenhuma conclusão positiva ou negativa pode ser feita para esse grupo de intervenções em geral[42]:

- terapia de reminiscência: técnicas para auxiliar o paciente a evocar memórias autobiográficas, permitindo-lhes a atribuição de significados;
- terapia de validação: responder aos comportamentos do paciente com empatia, reconhecendo que tais comportamentos podem decorrer de necessidades não atendidas e que são difíceis de serem verbalizadas por conta da demência;
- terapia de presença simulada: uso de gravações de áudio ou vídeo com familiares em momentos de agitação do paciente com demência avançada;
- atividades de estimulação sensorial: aromaterapia, acupuntura, fototerapia e musicoterapia;
- intervenções cognitivas: treino cognitivo e, reabilitação cognitiva;
- exercícios físicos; e
- terapia ocupacional.

e) reavaliar se as intervenções propostas foram efetivas e se houve consequências indesejadas com alguma delas.

## CONCLUSÕES

A caracterização das diversas fases do *continuum* cognitivo é fundamental para a prática clínica em sujeitos com alterações cognitivas. O raciocínio clínico usando os 3 parâmetros: 1) grau de percepção do declínio cognitivo; 2) desempenho cognitivo objetivo (testes de rastreio e/ou avaliação neuropsicológica); e 3) desempenho funcional (como o sujeito desempenha as atividades na vida real), facilita o diagnóstico sindrômico e posteriormente o etiológico. Alterações de comportamento chamadas de "sintomas comportamentais e psicológicos das demências" são componentes muito frequentes nas síndromes que caracterizam o *continuum* cognitivo e devem sempre ser avaliadas em conjunto com a cognição.

## REFERÊNCIAS


1. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Gemma-Claire A, Wu Y-T, Prina M. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Alzheimer's Dis Int. 2015.

2. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, *et al*. The characterisation of subjective cognitive decline. Lancet Neurol. 2020;19(3):271–278.

3. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2014;130(6):439-451.

4. Verlinden VJA, van der Geest JN, de Bruijn RFAG, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. Trajectories of decline in cognition and daily functioning in preclinical dementia. Alzheimers Dement. 2016;12(2):144-153.

5. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, *et al*. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2014;10(6):844-852.

6. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, *et al*. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet. 2020;396(10248):413-446.

7. Montero-Odasso M, Ismail Z, Livingston G. One third of dementia cases can be prevented within the next 25 years by tackling risk factors. The case "for" and "against." Alzheimer's Research and Therapy. 2020;12(1):81.

8. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *Continuum* (Minneap Minn). 2016;22(2):404-418.

9. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. J Intern Med. 2014;275(3):214-228.

10. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, *et al*. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):270-279.

11. Guillozet al, Weintraub S, Mash DC, Mesulam MM. Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. Arch Neurol. 2003;60(5):729-736.

12. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, *et al*. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med. 2004;256(3):240-246.

13. Schroeter ML, Stein T, Maslowski N, Neumann J. Neural correlates of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients. Neuroimage. 2009;47(4):1196-1206.

14. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. Acta Psychiatr Scand. 2009;119(4):252-265.

15. Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, *et al*. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. Neurology. 2014;82(4):317-325.

16. Pandya SY, Clem MA, Silva LM, Woon FL. Does mild cognitive impairment always lead to dementia? A review. J Neurol Sci. 2016;369:57-62.

17. Petersen RC. Mild cognitive impairment. N Engl J Med. 2011;364:227-2234.

18. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. JAMA. 2019;322(16):1589-1599.

19. de Ruijter NS, Schoonbrood AMG, van Twillert B, Hoff EI. Anosognosia in dementia: A review of current assessment instruments. Alzheimers Dement (Amst). 2020;12(1):e12079.

20. Seeley WW. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Continuum* (Minneap Minn). 2019;25(1):76-100.

21. Bessey LJ, Walaszek A. Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. Curr Psychiatry Rep. 2019;21(8):66.

22. Ismail Z, Smith EE, Geda Y, *et al*. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. Alzheimers Dement. 2016;12(2):195-202.

23. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). American Journal of Psychiatry. 2013.

24. Sachdev PS, Mohan A, Taylor L, Jeste DV. DSM-5 and Mental Disorders in Older Individuals: An Overview. Harv Rev Psychiatry. 2015;23(5):320-328.

25. Ismail Z, Smith EE, Geda Y, *et al*. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. Alzheimers Dement. 2016;12(2):195-202.

26. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. Arq Neuropsiquiatr. 2003;61(3B):777-781.

27. Cecato JF, Montiel JM, Bartholomeu D, Martinelli JE. Poder preditivo do MoCa na avaliação neuropsicológica de pacientes com diagnóstico de demência. Rev Bras Geriatr e Gerontol. 2014;17(4):707–719.

28. Morris RG, Brookes RL. Neuropsychological Assessment of Older Adults. In: Parsons MW, Hammeke TA, eds. Clinical Neuropsychology A Practical Guide to Assessment and Management for Clinicians. 2° ed. Wiley; 2013. p. 347–373.

29. Amaral-Carvalho V, Caramelli P. Normative data for healthy middle-aged and elderly performance on the addenbrooke cognitive examination-revised. Cogn Behav Neurol. 2012;25(2):72-76.

30. Foss MP, de Carvalho VA, Machado TH, *et al*. Mattis dementia rating scale (DRS) normative data for the brazilian middle-age and elderly populations. Dement Neuropsychol. 2013;7(4):374-379.

31. Zucchella C, Federico A, Martini A, Tinazzi M, Bartolo M, Tamburin S. Neuropsychological testing. Pract Neurol. 2018;18(3):227–237.

32. Begali VL. Neuropsychology and the dementia spectrum: Differential diagnosis, clinical management, and forensic utility. Neuro Rehabilitation. 2020;46(2):181–194.

33. Ramos AA, Hamdan AC. Avaliação Neuropsicológica na Doença Alzheimer e Demência Frontotemporal : critérios nosológicos. Interação Psicol. 2014;18(3):391–397.

34. Barboza ENB e, Faria CDA, Alves HVD, *et al*. Perfis neuropsicológicos do Comprometimento Cognitivo Leve no envelhecimento (CCL). Neuropsicol Latinoam. 2015;7(2):15–23.

35. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico de transtornos mentais: DSM-V-TR. American Psychiatric Association. 2014. p. 948.

36. Fransen NL, Holz M, Pereira A, Fonseca RP, Kochhann R. Acurácia do desempenho funcional em idosos saudáveis, com comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer. Temas em Psicol. 2018;26(4):1907–1919.

37. Assis LO; Assis MG, Paula JJ, Malloy-Diniz LF. O questionário de atividades funcionais de Pfeffer: Revisão Integrativa da literatura brasileira. Estud interdiscipl Envelhec. 2015;20(1):297–324.

38. Bahia VS, Carthery-Goulart MT, Novelli MM, *et al*. Functional disability in Alzheimer disease: A validation study of the Brazilian version of the disability assessment for dementia (DAD-Br). Alzheimer Dis Assoc Disord. 2010;24(3):291–295.

39. Medeiros M, Guerra R. Tradução, adaptação cultural e análise das propriedades psicométricas do Activities of Daily Living Questionnaire (ADLQ) para avaliação funcional de pacientes com a doença de Alzheimer. Brazilian J Phys Ther. 2009;13(3):257–266.

40. Pereira FS, Oliveira AM, Diniz BS, Forlenza OV, Yassuda MS. Cross-cultural adaptation, reliability and validity of the DAFS-R in a sample of Brazilian older adults. Arch Clin Neuropsychol. 2010;25(4):335–343.

41. Caramelli P, Teixeira LA, Buchpiguel CA, *et al*. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: Supplementary exams. Dement Neuropsychol. 2011;5(3):167–177.

42. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. BMJ. 2015;350:h369.

43. van der Linde RM, Dening T, Stephan BC, Prina AM, Evans E, Brayne C. Longitudinal course of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. Br J Psychiatry. 2016;209(5):366-377.

44. Geda YE, Roberts RO, Mielke MM, *et al*. Baseline neuropsychiatric symptoms and the risk of incident mild cognitive impairment: a population-based study. Am J Psychiatry. 2014;171(5):572-581.

45. Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby BS, Oh ES, Geda YE, Lyketsos CG. The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. Am J Geriatr psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. 2013;21(7):685–695.

46. Gerlach LB, Kales HC. Managing Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. Psychiatric Clinics of North America. WB. Saunders; 2018. p. 127–139.

47. Cummings JL, McRae T, Zhang R. Effects of donepezil on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia and severe behavioral disorders. Am J Geriatr Psychiatry. 2006;14(7):605–612.

48. Rubino A, Sanon M, Ganz ML, *et al*. Association of the US Food and Drug Administration Antipsychotic Drug Boxed Warning With Medication Use and Health Outcomes in Elderly Patients With Dementia. JAMA Netw open. 2020;3(4):e203630.

49. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, *et al*. The American psychiatric association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. Am J Psychiatry. 2016;173(5):543–546.

50. Gallagher D, Mhaolain AN, Greene E, *et al*. Late life depression: A comparison of risk factors and symptoms according to age of onset in community dwelling older adults. Int J Geriatr Psychiatry. 2010;25(10):981–987.

51. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. Transl Psychiatry. 2019;9(1)188.

52. Nelson JC, Devanand DP. A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. J Am Geriatr Soc. 2011;59(4):577–585.

53. Siarkos KT, Katirtzoglou EA, Politis AM. A review of pharmacological treatments for depression in Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2015. p. 15–34.

54. Sepehry AA, Lee PE, Hsiung GYR, Beattie BL, Jacova C. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors in Alzheimer's disease with Comorbid depression: A meta-analysis of depression and cognitive outcomes. Drugs and Aging. 2012;29(10):793–806.

55. Orgeta V, Tabet N, Nilforooshan R, Howard R. Efficacy of Antidepressants for Depression in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimer's Dis. 2017;58(3):725–733.

56. Phan SV, Osae S, Morgan JC, Inyang M, Fagan SC. Neuropsychiatric Symptoms in Dementia: Considerations for Pharmacotherapy in the USA. Drugs in R and D. Springer International Publishing. 2019. p. 93–115.

57. Harrison F, Aerts L, Brodaty H. Apathy in Dementia: Systematic Review of Recent Evidence on Pharmacological Treatments. Curr Psychiatry Rep. 2016;18(11)103.

58. Ford AH. Neuropsychiatric aspects of dementia. Maturitas. 2014;79(2):209–215.

59. Cummings J, Mintzer J, Brodaty H, *et al*. Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition. Int Psychogeriatrics. 2015;27(1):7–17.

60. Gallagher D, Fischer CE, Iaboni A. Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment: An Update on Prevalence, Mechanisms, and Clinical Significance. Canadian Journal of Psychiatry. SAGE Publications Inc. 2017. p. 161–169.

61. Rosenberg PB, Lanctôt KL, Drye LT, *et al*. Safety and efficacy of methylphenidate for apathy in Alzheimer's Disease: A randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2013;74(8):810–816.

62. Herrmann N. Galantamine Treatment of Problematic Behavior in Alzheimer Disease: Post-Hoc Analysis of Pooled Data From Three Large Trials. Am J Geriatr Psychiatry. 2005;13(6):527–534.

63. Rothenberg KG, Rajaram R. Advances in Management of Psychosis in Neurodegenerative Diseases. Curr Treat Options Neurol. 2019;21(1):3.

# CAPÍTULO 39

## DOENÇA DE ALZHEIMER

**Raphael Ribeiro Spera**

**Bruno Diógenes Iepsen**

**Tarcila Marinho Cippiciani**

**Renato Anghinah**

### INTRODUÇÃO

Descrita primeiramente por Alois Alzheimer em 1906, a doença de Alzheimer (DA) era inicialmente demência rara pré-senil. Em 1970, observou-se que a mesma fisiopatologia descrita estava presente na maioria das demências senis, a partir de então, entendeu-se que a DA é uma doença neurodegenerativa muito comum e relacionada com a idade[1].

A DA é secundária a depósitos de placas neuríticas extracelulares de proteína β-amiloide e por emaranhados neurofibrilares intracelulares contendo proteína Tau[2]. As regiões mesiais temporais são mais precocemente acometidas, o que justifica a apresentação clínica mais comum ser comprometimento cognitivo amnéstico, embora também exista o quadro atípico com comprometimento não-amnéstico, como será descrito mais adiante[2].

A maioria dos casos de DA é esporádica e multifatorial. Atualmente, com o avanço dos conhecimentos em genética, algumas alterações hereditárias já foram identificadas e relacionadas a raros casos de DA familiar.

A partir da evolução do conhecimento clínico da doença e auxiliado por exames complementares, os critérios diagnósticos sofreram modificações ao longo dos anos e, atualmente apresentam-se com alta acurácia.

O tratamento ainda é tema de interesse de muitos estudos, já tendo alguns pilares bem definidos, com expectativa de novidades, como será discutido neste capítulo.

### EPIDEMIOLOGIA

Os estudos epidemiológicos sobre as demências foram desenvolvidos em países de alta renda, mas nos países de média e baixa renda essa estatística ainda é pouco conhecida. Estima-se que estes números variem pouco entre regiões.

A incidência e a prevalência da DA estão conectadas com os números das demais causas de demência[2]. Embora a DA seja a causa mais comum, com o avançar da idade, a causa multifatorial também aumenta. Em um estudo neuropatológico com 184 pacientes, apenas 31% tinham patologia somente de DA[3].

A prevalência e a incidência de todas as demências aumentam com a idade. Com a maior expectativa de vida nas últimas décadas, a prevalência vem em ascensão, incluindo a causada por DA, entretanto a incidência mostrou discreta redução em países de alta renda como EUA, Reino Unido e França[4]. Isto se deve, provavelmente à melhora socioeducacional e a mudança de estilo de vida, embora provar esta relação de causa e efeito esteja sendo um desafio[2].

Semelhante à demência, a prevalência de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) varia de acordo com a idade. Em uma metanálise de 34 estudos, realizados em países de alta renda, a prevalência de CCL foi de 6,7% entre indivíduos entre 60 a 64 anos e 25,2% naquele com idade entre 80 a 84 anos[5].

Dentre os fatores de riscos, a idade mostra ser o mais importante[2]. As mulheres representam 2/3 da população mundial com DA, provavelmente em consequência à maior mortalidade masculina por variadas causas acima dos 45 anos[1]. No entanto, em muitos estudos, a prevalência de demência é maior em mulheres, em outros não há diferença entre os sexos[2].

Estão associados a risco aumentado de demência ao longo da vida portadores de doenças metabólicas (diabetes *mellitus*, hipertensão, obesidade e baixos níveis de colesterol HDL), de deficiência auditiva, de lesão cerebral traumática e de abuso de álcool. Com o passar da idade, o tabagismo, a depressão, o sedentarismo, o isolamento social e a poluição do ar também se somam à maior chance de desenvolver demência[2].

Estudos variados mostram que a sobrevida pode variar de 4 a 8 anos, sofrendo influência da idade do diagnóstico, sexo, características psicológicas, comorbidades e envolvimento motor. Em pacientes saudáveis, a sobrevivência pode ser de 15 a 20 anos[1], o que resulta em impacto socioeconômico expressivo.

## QUADRO CLÍNICO

DA é uma patologia neurodegenerativa caracterizada por um declínio cognitivo lento e gradual, associado a perda funcional.

O quadro clínico da doença varia de acordo com a idade de início dos sintomas. Definimos DA senil quando os sintomas se iniciam após os 65 anos, e DA pré-senil quando os sintomas se iniciam antes dos 65 anos. Geralmente, as apresentações clínicas típicas são mais comuns nas formas senis, enquanto as apresentações atípicas são mais comuns nas pré-senis[6].

A anamnese desses pacientes deve ser feita na presença de um cuidador, sendo um passo fundamental para a melhor caracterização dos sintomas e diagnóstico.

## DOENÇA DE ALZHEIMER TÍPICA

O sintoma inicial costuma ser o de perda de memória, caracterizado por um acometimento mais proeminente da memória episódica, que se manifesta como uma dificuldade em codificar, armazenar e evocar fatos recentes, com um discurso mais repetitivo e relativa preservação da lembrança dos eventos antigos e memória autobiográfica. Isso ocorre pelo envolvimento precoce das estruturas dos lobos temporais mediais (hipocampos e córtex entorrinal, os quais formam o circuito de Papez)[1].

O acometimento das regiões parietais e cíngulo posterior também ocorre em estágios mais iniciais e se reflete em disfunção de funções visuoespaciais, que se manifesta como desorientação topográfica (dificuldade de navegar por caminhos previamente conhecidos). A dificuldade em lembrar onde guardaram objetos pessoais pode refletir um déficit de memória visual[7].

A relativa preservação de estruturas e circuitos frontais e subcorticais é o motivo pelo qual o acometimento de outros domínios cognitivos, como funções executivas, linguagem, praxias e funções visuoperceptivas ocorre em menor proporção, ficando mais evidente nas fases moderadas a avançadas da patologia[8].

Crises convulsivas[9], distúrbios do sono[6], sinais piramidais e extrapiramidais[11] podem ocorrer, geralmente em menor intensidade e em fases mais tardias.

Sintomas neuropsiquiátricos são muito prevalentes durante o curso clínico da DA, ocorrendo em até 90% dos pacientes. São mais comuns e proeminentes em fases moderadas a avançadas da doença[12,13].

## DOENÇA DE ALZHEIMER ATÍPICA

Apesar da mesma fisiopatologia, as formas de apresentação atípicas da DA são caracterizadas pela maior frequência de sintomas não-amnésticos,

como disfunção executiva, visuoespacial e comprometimento de linguagem[14].

Essas variantes ocorrem com maior frequência nas doenças de início precoce (até 1/3 das DA pré-senis), sendo associadas com maior erro e atraso diagnóstico, além de progressão clínica mais rápida[6,14].

## Atrofia cortical posterior (ACP)

A ACP é uma variante atípica da doença de Alzheimer, rara, caracterizada por um início dos sintomas em idade pré-senil e acometimento predominante das vias occipitoparietais e occipitotemporais, que se manifestam como comprometimento das funções visuoespaciais e visuoperceptivas[15].

Clinicamente, esses pacientes se queixam de dificuldade de leitura, identificação de objetos estáticos, julgar distâncias, sensibilidade à luz, discalculia e apraxia[16].

Em alguns casos, podem se apresentar com os componentes da síndrome de Balint (simultaneoagnosia, apraxia oculomotor e ataxia óptica) ou Gerstmann (acalculia, agrafia, agnosia digital, desorientação direita e esquerda).

Ocorre uma relativa preservação da memória semântica e anterógrada, o que ajuda a diferenciar da forma clássica.

## Afasia primária progressiva (APP)

APP é o termo utilizado para definir um grupo de patologias neurodegenerativas caracterizado pelo acometimento inicial e predominante da linguagem.

Atualmente, temos três variantes de APP: logopênica, agramática e semântica. As duas últimas são mais associadas ao espectro da demência lobar frontotemporal [17], enquanto a variante logopênica é a mais relacionada com a fisiopatologia de DA (até 86% dos casos)[18].

A variante logopênica é marcada por uma fala fluente, anomia evidente, presença de "*word finding*" e repetição comprometida[19].

## Variante frontal / disexecutiva:

A variante frontal da DA é caracterizada por um maior comprometimento dos lobos frontais, mesmo em fases precoces, com prejuízo em testes de funções executivas e sintomas comportamentais, de maneira desproporcional ao grau de acometimento da memória episódica[20-22].

O principal diagnóstico diferencial é com a demência frontotemporal variante comportamental (DFTvc), porém o início dos sintomas em idades mais avançadas (semelhante às formas típicas de DA), menor grau de compulsão alimentar e comprometimento concomitante da memória episódica ajudam a diferenciar, sendo mais comuns nas variantes frontais da DA[21].

## Exames complementares

Os exames complementares auxiliam no diagnóstico de DA e na exclusão de outras patologias.

### Ressonância magnética (RM)

A RM deve ser solicitada preferencialmente na avaliação de todo paciente com suspeita de DA. Sua principal função é excluir achados que sugiram outros diagnósticos diferenciais, como demência vascular e hidrocefalia de pressão normal[23].

A presença de atrofia das estruturas temporais mediais, especialmente os hipocampos (Figura 1), é mais evidente em indivíduos com DA comparando com controles da mesma idade, e sugere o diagnóstico[24,25], mas não deve ser utilizada como marcador isolado[26].

### PET-FDG e SPECT

São exames de imagem funcional, da medicina nuclear. Na DA, observamos classicamente padrões de hipometabolismo (PET-FDG) e hipoperfusão (SPECT) em algumas áreas cerebrais específicas,

| | **DA Típica** | **ACP** | **APP logopênica** | **DA frontal** |
|---|---|---|---|---|
| Idade de início | > 65 anos | < 65 anos | < 65 anos | > 65 anos |
| Quadro clínico | Déficit memória episódica | Sintomas visuoespaciais | Afasia + fenômeno de “*word finding*” + repetição comprometida | Desinibição + comprometimento de funções executivas proeminente e precoce |
| Exames complementares | RM com redução do volume de hipocampos.<br>PET-FDG com hipometabolismo temporoparietal bilateral | PET-FDG com hipotabolismo parietooccipital bilateral | RM e PET-FDG com atrofia/hipometabolismo temporal posterior e parietal inferior esquerdo | PET-FDG com hipometabolismo frontal bilateral importante |
| Dicas | Evolução lenta e gradual.<br>Acometimento de outros domínios cognitivos menos frequente | Queixas “visuais” predominam. Pacientes podem procurar Oftalmologista inicialmente | Acometimento de linguagem proeminente.<br>Evolução para quadro amnéstico após anos | Dúvida diagnóstica com DFTvc.<br>Início mais tardio e acometimento concomitante de memória episódica favorecem DA frontal |

Tabela 1: Doença de Alzheimer: idade, quadro clínico e exames complementares.

Fonte: Os autores, 2021.

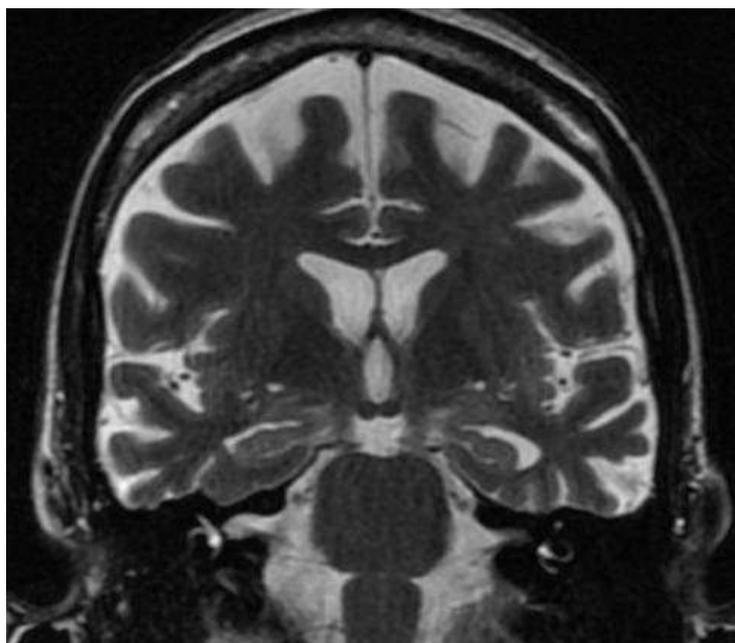



Figura 1: RM encéfalo evidenciando atrofia dos hipocampos e estruturas dos lobos temporais mesiais bilateralmente, mais evidente à esquerda.

Fonte: Os autores, 2021.

como hipocampos, lobos parietais mesiais (pré-cuneus) e transição temporoparietal (Figuras 2 e 3)[27].

A maior aplicação do PET-FDG é em diferenciar DFT de apresentações atípicas de DA, além de ajudar a diferenciar de nosologias não-neurodegenerativas [28]. Também é útil em identificar, entre os indivíduos com sintomas cognitivos leves, aqueles com maior chance de progressão para DA nos anos seguintes[29].

## PET-amiloide e TAU

PET-amiloide (Figura 4) é um exame de neuroimagem não-invasivo, *in vivo*, com o uso de biomarcador específico para a detecção de placas amiloides, uma das marcas neuropatológicas da DA.

Atualmente, três radiotraçadores diferentes estão disponíveis para uso, com alta sensibilidade e especificidade (próximos 100%)[30]. Portanto, um exame negativo afasta a possibilidade de DA, enquanto um resultado positivo não é o suficiente para confirmar, já que até 10 a 44% de indivíduos sem comprometimento cognitivo entre 50 a 90 anos podem ter o exame alterado, sem repercussão clínica conhecida[31], talvez pelo fato de o depósito de proteína β-amiloide preceder em até décadas a neurodegeneração.

Assim como o PET-FDG, o PET-amiloide ajuda a identificar quais indivíduos com comprometimento cognitivo leve (CCL) possuem maior chance de conversão para DA nos anos seguintes[32, 33].

PET-Tau, por outro lado, utiliza radiotraçadores específicos para detecção do acúmulo da proteína tau 3R/4R na forma de emaranhados neurofibrilares, outra marca neuropatológica da DA[34].

Até o momento, apenas um radiotraçador é disponível para uso, atuando como um marcador de neurodegeneração melhor que o PET-amiloide na DA[35], sendo menos útil em outras taupatias[34,36].

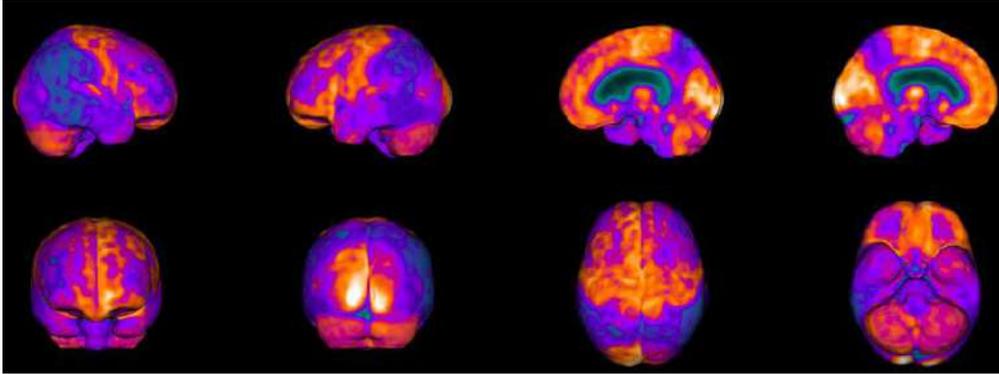
Alguns dos limitantes desses exames são seu alto custo e baixa disponibilidade clínica, especialmente no Brasil, onde o PET-amiloide é disponível em apenas alguns poucos centros, enquanto o PET-Tau ainda não é encontrado no país.

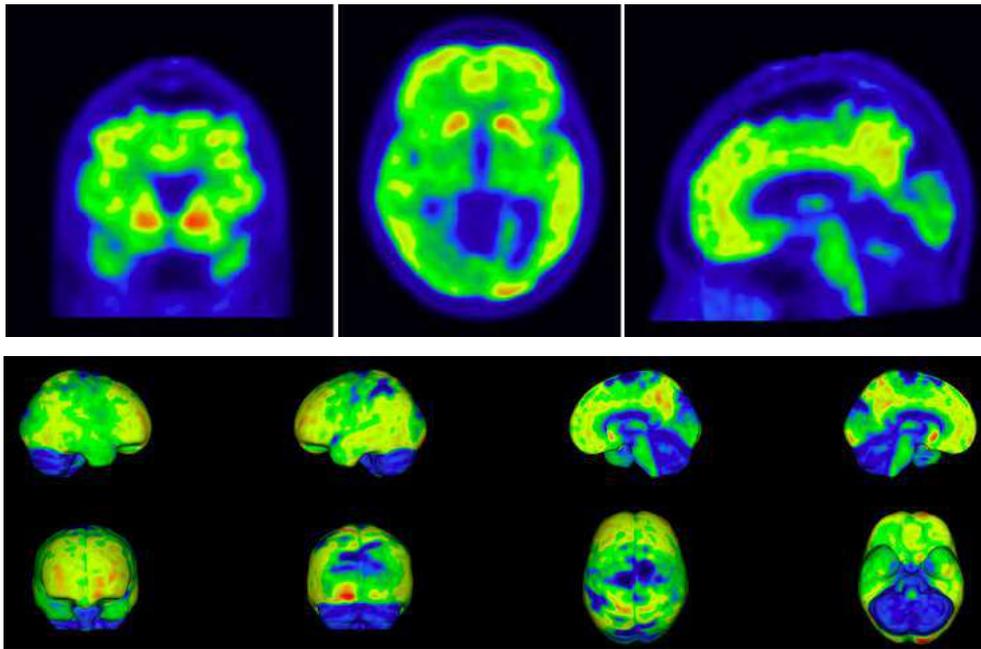
## Biomarcadores no plasma e líquido cefalorraquidiano (LCR)

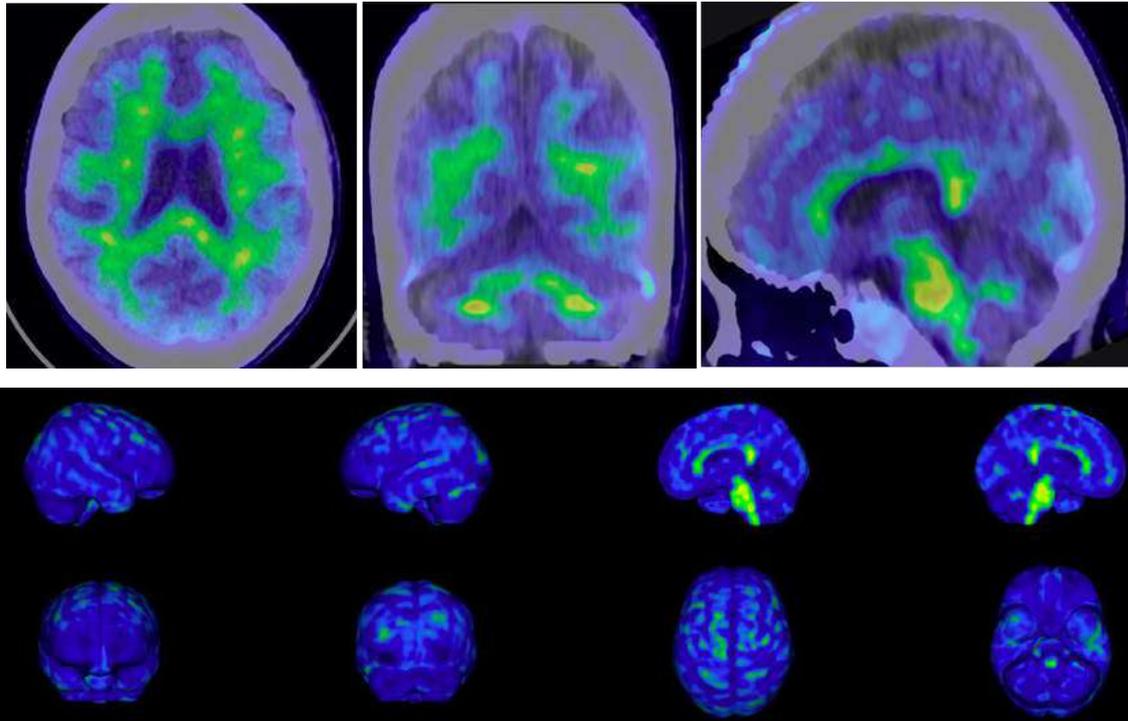
Até o momento, existem três principais biomarcadores no LCR disponíveis para uso clínico, dentre eles: Aβ42 (ou relação Aβ42/Aβ40), tau-total (t-tau) e tau-fosforilada (p-tau). Todos possuem correlação com a neuropatologia da DA e seu uso ajuda no diagnóstico clínico da doença e também na identificação daqueles indivíduos com declínio cognitivo que possuem maior chance de conversão para demência[37].

Na DA, esperamos níveis baixos de Aβ42 no LCR, refletindo o consumo da proteína β-amiloide pelas placas neuríticas. Por outro lado, os níveis elevados de t-tau e p-tau se relacionam com os emaranhados neurofibrilares[38].

Algumas limitações incluem a grande variabilidade entre os métodos de dosagem, dificultando o estabelecimento de um valor de corte claro, além de ser um exame invasivo. Por outro lado, são exames mais baratos e disponíveis que outros biomarcadores (PET-amiloide e PET-Tau)[38].

No plasma, os níveis de Aβ42 e Aβ40 não se correlacionam bem com os níveis no LCR, porém a relação Aβ42/Aβ40 sim, podendo ser útil na avaliação desses pacientes[38]. Por outro lado, os níveis plasmáticos de p-tau (p-tau181 e p-tau217) parecem se correlacionar com a maior chance de indivíduos cognitivamente normais de evoluir para declínio cognitivo[39] e boa acurácia na identificação da patologia DA[40]. Alguns estudos sugerem que a p-tau2[17] pode estar presente em níveis elevados no plasma até décadas antes dos sintomas cognitivos em pacientes com DA[40].

Figuras 2: PET-FDG evidenciando hipometabolismo extenso e predominando no córtex de associação temporoparietal bilateral, pré-cúneus e cíngulos posteriores, com extensão para regiões pré-frontais, sugerindo DA em fase avançada.

Fonte: Dr. Artur Martins N. Coutinho, Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do HC-FMUSP.

Figuras 4 e 5: PET-amiloide (traçador 11C-PIB) positivo, evidenciando deposição de placas de proteína β-amiloide difusamente no córtex cerebral, poupando o cerebelo e em parte o lobo occipital, com concentração também na substância branca (perda da diferenciação).

Fonte: Dr. Artur Martins N. Coutinho, Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do HC-FMUSP.

Figuras 6 e 7: PET-amiloide (traçador 11C-PIB) negativo, sem evidência de deposição de placas de proteína β-amiloide no córtex cerebral, com concentração do radio-fármaco restrita aos tratos de substância branca (corpo caloso e tronco cerebral), graças à sua afinidade por mielina.

Fonte: Dr. Artur Martins N. Coutinho, Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do HC-FMUSP.

## Aspectos genéticos

O conhecimento sobre a genética e a herdabilidade das doenças neurodegenerativas se expandiu nas últimas décadas com o sequenciamento genético de nova geração e estudos populacionais que utilizaram esta forma de análise. Aproximadamente 95% dos casos da DA são de início tardio (após os 65 anos), sendo nesse grupo praticamente sua totalidade a etiologia de causa esporádica e multifatorial. Os casos pré-senis (antes dos 65 anos) correspondem em cerca de 5% dos diagnósticos, com risco maior de herança mendeliana (ou monogênica), podem apresentar história familiar compatível e, eventualmente, acometimento de geração em geração no padrão autossômico dominante[41].

Podemos dividir as alterações genéticas em 3 grupos:

- formas monogênicas: determinam a doença em padrão autossômico dominante, sendo exclusivamente suficiente como fator determinante da doença e possui alta penetrância (acima de 95%). No caso da DA, são eles: PSEN1 (cromossomo 14), APP (cromossomo 21) e PSEN2 (cromossomo 1), nessa respectiva ordem de frequência (maior para menor). Essas mutações são associadas ao quadro clínico precoce, evolução mais rápida, sintomas de parkinsonismo, mioclonias e crises epilépticas, além de maior acometimento de linguagem e alterações comportamentais[42,43];

- genes de risco das formas esporádicas: nessa situação, sua presença aumenta a chance de o indivíduo desenvolver a doença, mas não é suficiente e nem necessária de forma isolada. O principal gene conhecido é o da APOE ε4, cuja presença de 1 alelo aumenta em 3 a 4 vezes o risco de desenvolver a DA e sua homozigose em aproximadamente 15 vezes[44]. A presença do alelo também determina a possibilidade de apresentação mais precoce da doença[41]. Outros genes foram descritos re-

centemente, sendo os principais SORL1, ABCA7 e TREM2. Muitas vezes, pode-se calcular um “escore de risco poligênico” com avaliação completa do sequenciamento genético do indivíduo[42]; e

- genes protetivos[43]: sua presença reduz o risco do desenvolvimento da DA, sendo o principal APOE ε2, que reduz em cerca de 2 vezes o risco do desenvolvimento de DA. Outras descobertas recentes são: mutação Ala673Thr, no gene da APP; Pro522Arg, no gene PLCG2; e a mutação em homozigose do *Christchurch,* no alelo APOE ε3[42].

Ao atender um paciente com possível doença neurodegenerativa, é imperativo acessar a história familiar de casos semelhantes e sua idade de início, principalmente parentes de primeiro grau e, se possível, construir um heredograma de no mínimo três gerações. Em relação à análise genética, a testagem do polimorfismo da APOE não é recomendada na prática clínica[45], tendo em vista que 75% dos portadores de um alelo da APOE ε4 não desenvolvem DA e 50% dos pacientes com DA não têm o alelo APOE ε4. A solicitação do teste genético, em casos com herança familiar determinada e de início precoce deverá ser discutida com os familiares e eventualmente ser realizada através dos painéis genéticos ou sequenciamento do exoma, tendo-se em vista que sempre deverá ser acompanhado de aconselhamento genético por profissional habilitado[41].

## CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O termo DA apresentou diversas modificações e significados ao longo do tempo. Desde a década de 70, o termo “DA provável” foi cunhado e amplamente utilizado para quadros clínicos amnésticos de evolução progressiva[46]. Nesse ínterim, surgiram exames complementares com avaliação de neuroimagem de alta definição, com a RM de encéfalo, os biomarcadores do LCR e através do PET-CT para amiloide e tau (descritos anteriormente), além da possibilidade da avaliação de painéis genéticos em casos suspeitos que permitiram maior assertividade e até confirmação diagnóstica *in vivo*. Atualmente, dispomos de critérios diagnósticos clínicos de alta acurácia para o diagnóstico da DA. O principal utilizado na prática clínica é o do *National Institute of Aging* (NIA), publicado em 2011[47]. Basicamente, envolve o diagnóstico de demência, com característica de evolução gradual ao longo de meses ou anos, acometimento tipicamente de memória mais outra função cognitiva (admite-se a possibilidade de variantes de evolução atípica, descritas anteriormente no capítulo) e exclusão de outros diagnósticos neurológicos. Atualmente, é admitida a possibilidade da evolução rapidamente progressiva da DA. Entretanto, trata-se de achado incomum e deve-se excluir outras causas, principalmente doenças priônicas e auto-imunes (encefalites) nesse contexto[48].

Em terminologia de pesquisa e estudos científicos, o critério ATN, publicado em 2018[49], valida e realça o uso dos biomarcadores. O significado do acrônimo: “A” refere-se à patologia amiloide, “T” a patologia tau e “N” determina neurodegeneração, cada um deles poderá ser presente (+) ou ausente (-), possibilitando diversos tipos de combinações e diagnósticos distintos. Atualmente é utilizada principalmente nos trabalhos com ênfase na terapêutica da doença, como os anticorpos monoclonais contra o β-amiloide e tau, com intuito de maior acurácia e possibilidade do diagnóstico na fase pregressa à demência (prodrômica), como DCS e CCL. Em aspectos de amplo uso prático e clínico, sua obrigatoriedade atualmente tornaria oneroso e dificultoso o diagnóstico da DA, principalmente em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos ao adotar essa estratégia diagnóstica. O desenvolvimento de biomarcadores séricos de alta acurácia é o foco atual em relação à pesquisa em diagnóstico da DA, com detecção do β-amiloide e proteína tau no soro e possibilidade de custos menores, ampla utilização e metodologia não invasiva nos próximos anos[50,51].

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

O tratamento atual da DA baseia-se em quatro vertentes:

- estratégia preventiva e não farmacológica: compreende modificação do estilo de vida (incentivo a atividade física, interrupção de tabagismo, alimentação saudável – com elementos da dieta do mediterrâneo e que previnam doenças cardio e cerebrovasculares[44], evitar sobrepeso e obesidade), controle de comorbidades, especialmente HAS e DM, tratamento adequado do transtorno depressivo e outros sintomas psiquiátricos, atenção e cuidado com baixa acuidade visual, hipoacusia e manutenção de atividades sociais e intelectuais no idoso. A alta escolaridade no início da vida age como fator protetor, enquanto o excesso de álcool, poluição e traumatismo craniano pode exercer efeito negativo[52]. O principal estudo amplo de intervenção multi-domínio – FINGER[53] – apresentou resultados positivos, mesmo em indivíduos com susceptibilidade genética à DA. Em 2020, o *design* do estudo foi expandido para 25 países – *World Wide FINGERS network* com intuito de avaliar tais efeitos em países e sociedades cultural e economicamente distintos.

- tratamento sintomático, com os inibidores da acetilcolinesterase (donepezila, galantamina e rivastigmina) e o antagonista não competitivo do receptor NMDA (memantina)[54]: O primeiro grupo de medicação deverá ser introduzido ao diagnóstico do quadro demencial por DA. Em linhas gerais, não há benefício definido inequívoco em quadros de DCS ou CCL e redução da taxa de conversão para demência, portanto não se recomenda o uso rotineiro nessas situações. Não foi observado diferença de eficácia em relação aos três agentes[34,54], os efeitos adversos mais comuns são: náuseas, vômitos, diarreia, hiporexia, perda de peso, bradicardia, câimbras e hipotensão. Insônia e sonhos vívidos podem ocorrer, sendo seu uso, portanto, recomendado pela manhã. A formulação da rivastigmina transdérmica (Exelon Patch®) possui a mesma eficácia terapêutica, ficando reservada principalmente aos casos com intolerância da medicação por via oral ou sua preferência de via por facilidade em aplicação. Deve-se estar atento aos pacientes com bradicardia, polifarmácia e alteração da condução cardíaca (bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro grau). Caso necessário, realizar ECG antes da introdução e após ajuste da dose, que deverá ser feito normalmente após quatro semanas, se bem tolerado. Em casos de dúvidas, é recomendada avaliação cardiológica especializada. Em relação à memantina, a indicação é reservada para os quadros moderados e graves da DA, com introdução paulatina e em geral apresenta boa tolerância. Os efeitos adversos mais comuns são tontura, cefaleia, sonolência e, eventualmente, pode ocorrer agitação paradoxal com a introdução do fármaco. É importante monitorar previamente a função renal e, caso o *clearence* de creatinina (ClCr) esteja abaixo de 30 ml/min, utilizar metade da dose máxima preconizada, ou seja, 10mg ao dia.

- tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos: poucos estudos são robustos e possuem validação efetiva para o tratamento das manifestações neuropsiquiátricas das doenças neurodegenerativas. Deve-se lembrar de que, idealmente, os pacientes devem estar com a dose dos anticolinesterásicos e memantina (quando indicada) no alvo antes de iniciar uma das medicações abaixo, pelo potencial auxílio destas nos sintomas neuro-psiquiátricos. Para sintomas de irritabilidade, ansiedade e depressão, podemos dispor dos ISRS[43], sendo os mais utilizados na prática clínica, nesse grupo de pacientes, a sertralina, citalopram[44] e escitalopram, pelo baixo perfil de efeitos adversos e boa tolerabilidade em idosos. Para sintomas delirantes, alucinatórios e agressividade, o uso dos antipsicóticos poderá ser benéfico, com preferência para os atípicos e com menor potencial

de efeitos adversos extrapiramidais e uso em dose baixa, como olanzapina, quetiapina e clozapina. Deve-se lembrar de que tais medicações são "*black box*" pelo FDA por aumento de risco de mortalidade, devendo-se usar com cautela[43,44,54]. A pimavenserina (Nuplazid®) é um antagonista inverso do receptor 5-HT2a e uma medicação promissora para controle de sintomas psicóticos pelo menor perfil de efeitos adversos e já aprovado na doença de Parkinson, encontra-se em análise pelo FDA para DA[42,44]. O uso de benzodiazepínicos deve ser desencorajado nesse grupo de pacientes, pelo potencial efeito sedativo, risco de quedas aumentado e piora dos sintomas cognitivos, assim como dos antidepressivos tricíclicos[43]. Nos pacientes com transtorno comportamental do sono REM, pode-se tentar o uso dos benzodiazepínicos em doses baixas ou, preferencialmente, a melatonina. Outros distúrbios, como insônia e inversão do ciclo sono-vigília, podem ser manejados com antidepressivos "atípicos", como mirtazapina e trazodona[54].

- medidas multidisciplinares e nutraucêuticos: o Souvenaid®, um composto de multinutrientes, foi estudado prospectivamente em 36 meses sobre seu efeito em aspectos cognitivos, funcionais e de neuroimagem. Demonstrou desfecho positivo em CDR-SB, bateria neuropsicológica (NTB-5) total e memória, além de medidas radiológicas em RM de encéfalo, no aspecto de volumetria total e hipocampal. Entretanto, não houve redução da taxa de conversão em demência em relação ao grupo placebo[55], sendo sua utilização individualizada em casos selecionados. Os pacientes em fases avançadas devem ter acompanhamento fonoaudiológico, para evitar disfagia e broncoaspiração, sendo a broncopneumonia uma das principais causas de complicação e óbito nessa população. A fisioterapia é recomendada nos pacientes com perda de funcionalidade motora, parkinsonismo, espasticidade, fragilidade e imobilidade. Terapia ocupacional, psicologia e cuidados de enfermagem com o paciente e principais cuidadores são indispensáveis.

## PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Em julho de 2020, havia 121 agentes cadastrados no *clinicaltrials.gov* para o tratamento da DA, dentre eles os direcionados para o tratamento dos aspectos cognitivos e comportamentais (sintomáticos) e as terapias modificadoras de doença, caracterizadas pela ação na fisiopatologia da mesma[56]. Os principais e mais promissores medicamentos em fase II e III desse extenso grupo são representados pelos anticorpos monoclonais direcionados a proteína β-amiloide. Atualmente, estão em andamento estudos com aducanumab (em análise pelo FDA), donanemab e o lecanemab (BAN 2401), além de dois estudos com imunização passiva contra o β-amiloide[44]. Anticorpos monoclonais direcionados a proteína Tau, para redução dos emaranhados neurofibrilares e Tau agregado e possível redução da neurodegeneração estão em análise, assim como fármacos e substâncias que atuam em estresse oxidativo, neuroproteção, neurogênese, metabolismo lipídico, inflamação, morte celular[56], antibióticos, antivirais[42], agentes e reguladores da microbiota residente[57]. A maioria desses trabalhos direcionam-se para pacientes com CCL ou quadro demencial leve e deverão ser analisados com cautela ao longo dos próximos ano, para reconhecimento do real impacto cognitivo, funcional, social e econômico.

## REFERÊNCIAS


1 - Rabinovici GD. Late-ons*et al*zheimer Disease. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(1):14-33.

2- Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, *et al*. Alzheimer disease. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):33.

3- Karanth S, Nelson PT, Katsumata Y, *et al*. Prevalence and Clinical Phenotype of Quadruple Misfolded Proteins in Older Adults. JAMA Neurol. 2020;77(10):1299-1307.

4- Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, *et al*. The changing prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. Nat Rev Neurol. 2017;13(6):327-339.

5- Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, *et al*. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2018;90(3):126-135.

6 - van der Flier WM, Pijnenburg YA, Fox NC, Scheltens P. Early-onset versus late-ons*et al*zheimer's disease: the case of the missing APOE ε4 allele. Lancet Neurol. 2011;10(3):280-288.

7 - Matthews BR. Alzheimer's disease. In: Miller BL, Boeve BF, eds. The Behavioral Neurology of Dementia. 2th ed. Cambridge, UK: Cambridge; 2017. p. 123–142.

8 - Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. J Int Neuropsychol Soc. 2017;23(9-10):818-831.

9 - Scarmeas N, Honig LS, Choi H, *et al*. Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common? Arch Neurol. 2009;66(8):992-997.

10 - Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology--a bidirectional relationship. Nat Rev Neurol. 2014;10(2):115-119.

11 - Portet F, Scarmeas N, Cosentino S, Helzner EP, Stern Y. Extrapyramidal signs before and after diagnosis of incident Alzheimer disease in a prospective population study. Arch Neurol. 2009;66(9):1120-1126.

12 - Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. Neurology. 1996;46(1):130-135.

13 - Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. JAMA. 2002;288(12):1475-1483.

14 - Balasa M, Gelpi E, Antonell A,*et al*. Clinical features and APOE genotype of pathologically proven early-ons*et al*zheimer disease. Neurology. 2011;76(20):1720-1725.

15 - Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. Lancet Neurol. 2012;11(2):170-178.

16 - Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, *et al*. Consensus classification of posterior cortical atrophy. Alzheimers Dement. 2017;13(8):870-884.

17 – Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, *et al*. Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology. 2011;76(11):1006-1014.

18 – Bergeron D, Gorno-Tempini ML, Rabinovici GD, *et al*. Prevalence of amyloid-β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. Ann Neurol. 2018;84(5):729-740.

19 - Leyton CE, Villemagne VL, Savage S, *et al*. Subtypes of progressive aphasia: application of the International Consensus Criteria and validation using β-amyloid imaging. Brain. 2011;134(10):3030-3043.

20 - Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. Arch Neurol. 1999;56(10):1233-1239.

21 - Blennerhassett R, Lillo P, Halliday GM, Hodges JR, Kril JJ. Distribution of pathology in frontal variant Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2014;39(1):63-70.

22 - Dickerson BC, Wolk DA; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Dysexecutive versus amnesic phenotypes of very mild Alzheimer's disease are associated with distinct clinical, genetic and cortical thinning characteristics. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(1):45-51.

.23 - Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, *et al*. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001;56(9):1143-1153.

24 - van de Pol LA, Hensel A, Barkhof F, Gertz HJ, Scheltens P, van der Flier WM. Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: age matters. Neurology. 2006;66(2):236-238.

25 - Barkhof F, Polvikoski TM, van Straaten EC, *et al*. The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old. Neurology. 2007;69(15):1521-1527.

26 - Wahlund LO, Almkvist O, Blennow K, *et al*. Evidence-based evaluation of magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in dementia workup. Top Magn Reson Imaging. 2005;16(6):427-37.

27 - Hu WT, Wang Z, Lee VM, Trojanowski JQ, Detre JA, Grossman M. Distinct cerebral perfusion patterns in FTLD and AD. Neurology. 2010;75(10):881-888.

28 - Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, *et al*. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Brain. 2007;130(10):2616-2635.

29 - Silverman DH, Small GW, Chang CY, *et al*. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. JAMA. 2001;286(17):2120-2127.

30 - Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, *et al*. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-β plaques: a prospective cohort study. The Lancet Neurology. 2012;11(8):669–678.

31 - Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, *et al*. Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia. JAMA. 2015;313(19):1924.

32 - Chételat G, Arbizu J, Barthel H, *et al*. Amyloid-PET and 18F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. The Lancet Neurology. 2020;19(11):951–962.

33 - Zhang S, Han D, Tan X, Feng J, Guo Y, Ding Y. Diagnostic accuracy of 18F-FDG and 11C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. International Journal of Clinical Practice. 2012;66(2)185–198.

34 - Betthauser TJ. AD molecular: Imaging tau aggregates with positron emissions tomography. Prog Mol Biol Transl Sci. 2019;165:107-138.

35 - Xia C, Makaretz SJ, Caso C, *et al*. Association of In Vivo [18F]AV-1451 Tau PET Imaging Results With Cortical Atrophy and Symptoms in Typical and Atypical Alzheimer Disease. JAMA Neurol. 2017;74(4):427-436.

36 - Rowley PA, Samsonov AA, Betthauser TJ, Pirasteh A, Johnson SC, Eisenmenger LB. Amyloid and Tau PET Imaging of Alzheimer Disease and Other Neurodegenerative Conditions. Semin Ultrasound CT MR. 2020;41(6):572-583.

37 - Molinuevo JL, Ayton S, Batrla R, *et al*. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. Acta Neuropathologica. 2018;136(6):821-853.

38 - Olsson B, Lautner R, Andreasson U, *et al*. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology. 2016;15(7):673–684.

39 - Mielke MM, Hagen CE, Wennberg AMV, *et al*. Association of Plasma Total Tau Level With Cognitive Decline and Risk of Mild Cognitive Impairment or Dementia in the Mayo Clinic Study on Aging. JAMA Neurology. 2017;74(9):1073.

40 - Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, *et al*. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. JAMA. 2020;324(8):772-781.

41. Pedroso JL, França MC, Camargos ST, Barsottini OGP, Kok F. Neurogenética na Prática Clínica. Atheneu, 2019.

42. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, *et al*. Alzheimer's disease. Lancet. 2021;397(10284):1577-1590.

43. Rabinovici GD. Late-ons*et al*zheimer Disease. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(1):14-33.

44. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, *et al*. Alzheimer disease. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):33.

45. Choudhury P, Ramanan VK, Boeve BF. APOE ε4 Allele Testing and Risk of Alzheimer Disease. JAMA. 2021;325(5):484-485.

46. Knopman DS, Petersen RC, Jack CR Jr. A brief history of "Alzheimer disease": Multiple meanings separated by a common name. Neurology. 2019;92(22):1053-1059.

47. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, *et al*. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):263-269.

48. Studart Neto A, Soares Neto HR, Simabukuro MM, *et al*. Rapidly Progressive Dementia: Prevalence and Causes in a Neurologic Unit of a Tertiary Hospital in Brazil. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2017;31(3):239-243.

49. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, *et al*. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018;14(4):535-562.

50. Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, *et al*. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. Lancet Neurol. 2020;19(5):422-433.

51. Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, *et al*. High-precision plasma β-amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. Neurology. 2019;93(17):e1647-e1659.

52. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, *et al*. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet. 2020;396(10248):413-446.

53. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, *et al*. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. Lancet. 2015;385(9984):2255-2263.

54. Boeve B, Miller B. The Behavioral Neurology of Dementia. 2nd edition. San Francisco. Cambridge University Press, 2017.

55. Soininen H, Solomom A, Visser PJ, *et al*. 36-month LipiDiDiet multinutrient clinical trial in prodromal Alzheimer's disease. Alzheimer's Dement. 2020;17(1):29-40.

56. Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020. Alzheimers Dement (N Y). 2020;6(1):e12050.

57. Xiao S, Chan P, Wang T, *et al*. A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia. Alzheimers Res Ther. 2021;13(1):62.

# CAPÍTULO 40

## HIDROCEFALIA DE PRESSÃO NORMAL

**Amanda Batista Machado**

**Marcela Ferreira Cordellini**

**Hamzah Smaili**

**Sonival Cândido Hunevicz**

## INTRODUÇÃO

Em 1965, Hakim e Adams, neurocirurgiões, descreveram 6 pacientes com ventriculomegalia no exame de pneumoencefalografia, embora sem nenhuma evidência de aumento da pressão intracraniana. Os seis casos originais eram heterogêneos em sua etiologia, sendo 2 secundários a causa pós-traumática (1 homem de 16 e outro de 43 anos), 1 mulher de 63 anos com suspeita de meningite carcinomatosa, 1 homem de 62 anos com cisto de III ventrículo e 2 casos com suspeita de hidrocefalia de pressão normal idiopática (HPNi), e conservavam entre si, além da pressão intracraniana normal, sintomas comuns, assim como descrito como na Tríade de Hakim: apraxia de marcha, incontinência urinária e demência. Os primeiros pacientes descritos mostraram uma resposta significativa de melhora dos sintomas após cirurgia de derivação liquórica[1,2].

A HPNi é considerada uma causa de demência potencialmente reversível que acomete idosos, principalmente entre a sexta e oitava décadas de vida[3].

O reconhecimento e diagnóstico desta condição é de grande relevância, dado que com o aumento da expectativa de vida, é estimado que em 2030 tenhamos cerca de 65,7 milhões de pessoas vivendo com demência[1].

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência e prevalência da HPNi não são precisas, principalmente devido a diferentes metodologias dos passos diagnósticos, sendo uma condição ainda subdiagnosticada.

Brein e Eide, em um estudo de busca ativa na população norueguesa atendida em um único centro neurológico, relataram uma incidência de 5,5/100.000 pessoas e prevalência de 2,9 a cada 100.000 habitantes. Ao considerarem apenas a população acima de 65 anos, a prevalência subiu para 117,9/100.000 habitantes[3].

Mesmo imprecisa, podemos considerar que é mais comum do que inicialmente imaginado. Em uma revisão sistemática publicada em 2015[4] foi estimada uma prevalência de aproximadamente 1,3% na população com 65 anos ou mais. Outros estudos mostram uma prevalência estimada entre 10 a 22/100.000 pessoas, sendo que cerca de 5,9% tem 80 anos ou mais[5].

## QUADRO CLÍNICO

Como citado previamente, a tríade clássica da Hidrocefalia de Pressão Normal idiopática consiste em: apraxia de marcha, alteração cognitiva/demência e incontinência urinária.

A presença dos três sintomas simultaneamente não é comum. No estudo SINPHONI, a alteração de marcha, alteração cognitiva e incontinência urinária foram vistas em 91%, 80% e 60% dos pacientes, respectivamente. A tríade completa foi vista em 51% dos pacientes[6].

A alteração de marcha costuma aparecer antes do quadro cognitivo, muitas vezes sendo o sinal mais

proeminente em fases iniciais[3].

## Alteração de marcha

A marcha na HPNi é caracterizada por redução da velocidade, pequenos passos e base alargada, comumente descrita como "magnética" ou "grudada no chão". Há um prejuízo do equilíbrio dinâmico, marcadamente percebido no giro, que caracteristicamente é descrito como "giro em bloco" (≥3 passos para completar 180º). Geralmente, o balançar dos braços está preservado na marcha, caraterística que pode diferenciar da marcha na Doença de Parkinson[3,7].

## Demência e alteração cognitiva

O padrão de alteração cognitiva encontrado na HPNi é o de uma disfunção subcortical, com comprometimento principal de memória de trabalho, aprendizado, atenção, velocidade de processamento mental e função executiva. Tais características são diferentes do comprometimento cortical, classicamente encontrado na Demência de Alzheimer[2].

## Incontinência urinária

As alterações urinárias costumam ser mais tardias em relação aos sintomas clássicos da HPN, tipicamente os pacientes apresentam incontinência urinária. No entanto, é possível identificar a ocorrência de alguma disfunção urinária mais precoce, como urgência urinária e/ou noctúria[3,6]. Vale reforçar que sintomas de trato urinário inferior são prevalentes na população acima de 60 anos[1] e é necessária uma investigação cuidadosa para diagnósticos diferenciais desses sintomas.

# FISIOPATOLOGIA

A Hidrocefalia de Pressão Normal (HPN) pode ser dividida em duas grandes entidades, a HPN dita idiopática (HPNi), cujo mecanismo fisiopatológico ainda não é completamente esclarecido, e a HPN secundária (HPNs), que pode ocorrer de forma secundária a processos pregressos como meningite, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral, traumatismo craniano e tumores malignos, principalmente. O enfoque desse capítulo é transcorrer sobre a fisiopatologia da HPNi, que representa 50% dos casos de HPN[1,2].

Alguns fatores de risco vasculares foram relacionados com a ocorrência de HPNi em estudos epidemiológicos, como diabetes *mellitus* e hipertensão arterial sistêmica[8]. Existem algumas evidências de que fatores genéticos possam estar envolvidos na fisiopatogênese da HPN[9]. Mais recentemente, a síndrome de apneia obstrutiva do sono foi também correlacionada como fator de risco para HPNi[10].

Uma das explicações fisiopatológicas da HPNi mais aceita decorre em torno do distúrbio do manejo do fluxo liquórico. Consiste na teoria de que o aumento da pulsatilidade do líquor gera como consequência final a diminuição da absorção liquórica, levando ao desenvolvimento de ventriculomegalia e déficits neurológicos subsequentes. Este estado de fluxo hiperdinâmico do líquor desencadeia uma cascata de eventos patogênicos que culmina na diminuição da complacência intracerebral, e redução de absorção liquórica. Nesta linha fisiopatológica, estudos mais recentes correlacionam também uma provável disfunção do sistema glinfático contribuindo para a alteração da dinâmica do fluxo liquórico[2,5].

Acredita-se também que o desenvolvimento de ventriculomegalia ocasionado pelo distúrbio da dinâmica do fluxo liquórico cause um estresse mecânico no parênquima cerebral e tecido vascular subjacente, gerando hipóxia e hipoperfusão tecidual. Este processo de hipoperfusão pode ser responsável pelo desencadeamento de outros mecanismos propostos no desenvolvimento fisiopatológico da HPNi, como neuroinflamação, astrogliose e quebra da barreira hematoencefaláfica. A Figura 1, resume de forma esquemática os principais mecanismos descritos na patogênese da HPNi[5].

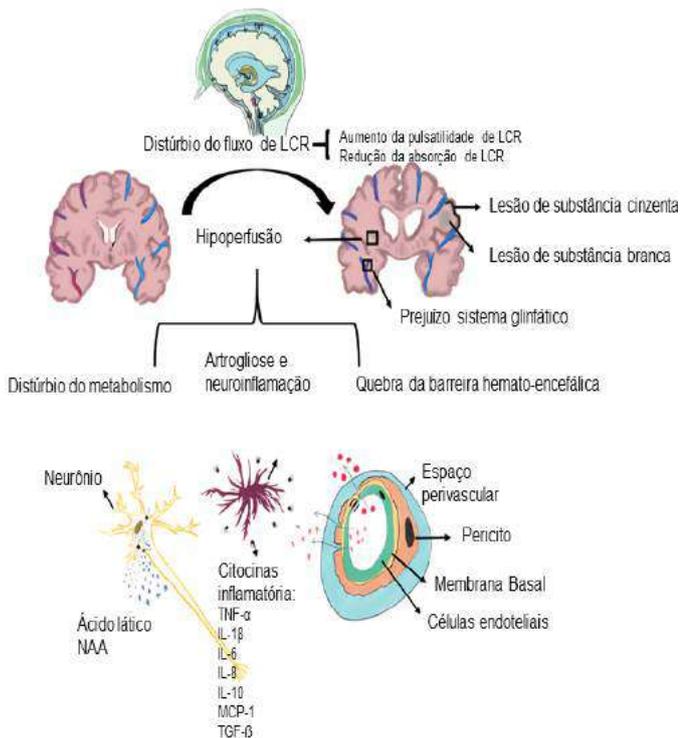



Figura 1: Figura esquemática dos mecanismos fisiopatológicos na HPNi e cascata de eventos.

Legendas: IL-10, interleucina 10; IL-1β, interleucina 1beta; IL-6, interleucina 6; IL-8, interleucina 8; TNF-α, Fator de Necrose Tumoral- alfa; MCP-1, Proteína Quimiotática de Monócito-1; TGF-β, Fator de Transformação de Crescimento- β; NAA- N Acetil Aspartato.

Fonte: Wang, 2020[5].

# DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas presentes na HPNi podem também ocorrer em vários outros quadros neurodegenerativos, como em algumas síndromes parkinsonianas, na doença de Alzheimer e na demência vascular, tornando o diagnóstico muitas vezes um desafio. A alteração de marcha pode ocorrer em cerca de 20% dos idosos acima dos 75 anos em associação com quadro demencial. Por sua vez, a incontinência urinária pode ocorrer em cerca de 28% das mulheres nesta faixa etária e 18% dos homens. Os sintomas da tríade clínica não necessariamente precisam ocorrer de forma concomitante. Geralmente, o primeiro sintoma é o de alteração de marcha[6,9]. O diagnóstico de hidrocefalia de pressão normal idiopática (HPNi) requer evidências convergentes de história clínica, exame neurológico e alterações de imagem compatíveis. Uma punção lombar realizada com o paciente em decúbito lateral deve confirmar uma pressão de abertura liquórica normal[11]. Testes investigativos, como o *tap test,* auxiliam na confirmação diagnóstica, conforme será descrito abaixo.

## Critérios diagnósticos

Os critérios diagnósticos de HPNi continuam um tópico de discussão em relação a muitas divergências nos critérios diagnósticos já publicados nos Consensos, sendo os mais importantes, o *guideline* internacional, publicado em 2005[11] e o *guideline* japonês, publicado em 2012[12]. Em 2017, Andersson *et al*.[13] avaliaram os *guidelines* e encontraram discrepâncias relevantes, reforçando a falta de consenso e impossibilidade de unificação dos critérios diagnósticos. A ausência de um padrão-ouro para o diagnóstico dificulta tanto a prática clínica, quanto os estudos epidemiológicos[13].

De acordo com o *guideline* internacional, a HPNi pode ser classificada como "provável", "possível" e "improvável"[11].

O diagnóstico de HPNi "provável" é baseado na história clínica, neuroimagem, exame físico e no resultado da pressão de abertura de líquor, obtido por punção lombar. Para o diagnóstico provável, em relação à tríade de Hakim, é necessária a presença de alteração de marcha, com pelo menos um outro sintoma da tríade, o comprometimento cognitivo e/ou alteração urinária. O quadro clínico deve preencher os seguintes critérios[11]:

a. Início insidioso

b. início após os 40 anos;

c. duração sintomática mínima de 3 a 6 meses;

d. nenhuma evidência de evento prévio como traumatismo craniano, meningite, hemorragia intracerebral ou outra causa conhecida de hidrocefalia secundária;

e. evolução progressiva; e

f. ausência de outra condição neurológica ou não, que seja por si só suficiente para justificar os sintomas.

De acordo com os critérios de neuroimagem, para um diagnóstico de HPNi "provável", uma tomografia computadorizada de crânio, ou ressonância magnética de crânio realizadas após o início dos sintomas deve conter os seguintes achados[11]:

a. dilatação ventricular não inteiramente atribuível à atrofia cerebral (índice de Evans >0,3 – explicação no texto abaixo);

b. ausência de obstrução macroscópica do fluxo liquórico; e

c. pelo menos um dos seguintes critérios suportivos de imagem

- dilatação dos cornos temporais dos ventrículos laterais não inteiramente atribuível a atrofia hipocampal;
- ângulo calosal ≥40 º graus (explicação no texto abaixo);
- alterações de sinal periventriculares não atribuíveis a alterações isquêmicas ou desmielinizantes; e
- sinal de *flow-void* no aqueduto cerebral.

Para fechar o diagnóstico de HPNi "provável" o valor da pressão de abertura liquórica deve estar na faixa entre 7 a 24,5 $cmH_20$. Valores inferiores a 7 $cmH_20$ ou superiores a 24,5 $cmH_20$ não são consistentes com o diagnóstico dito como provável[11].

O diagnóstico de HPNi "possível" também é baseado na história clínica, neuroimagem, exame físico e no resultado da pressão de abertura de líquor, obtido por punção lombar. O nível de certeza cai para a categoria "possível" quando existe a presença de incontinência urinária e/ou comprometimento cognitivo na ausência de alteração de marcha e equilíbrio ou quando há alteração de marcha ou comprometimento cognitivo como únicos sintomas, sem a presença de um segundo sintoma da tríade de Hakim. Além disso, para HPNi "possível", é preciso preencher os seguintes critérios[11].

a. início sintomático subagudo ou de tempo indeterminado;

b. início em idade < 40 anos (qualquer idade após infância);

c. duração dos sintomas inferior a 3 meses ou tempo de duração indeterminado;

d. pode ser correlacionado com eventos prévios como pequenos traumatismos cranianos, hemorragia intracraniana pregressa, meningite na infância ou adolescência;

e. coexistência com outra condição neurológica, psiquiátrica ou clínica, mas que não são inteiramente suficientes para justificar o quadro; e

f. curso não progressivo ou não claramente progressivo

De acordo com os critérios de neuroimagem, um diagnóstico de HPNi "possível" é feito quando, apesar de alguns dos critérios descritos na categoria "provável", exista a evidencia de atrofia cerebral suficiente para potencialmente poder explicar a dilatação ventricular ou exista a presença de alterações estruturais que possam influenciar no tamanho dos ventrículos[11].

Em relação ao valor da pressão liquórica, para o diagnóstico de HPNi possível, este deve estar fora da faixa definida na categoria HPNi "provável" (7 a 24,5 $cmH_20$). O diagnóstico de HPNi "possível" também pode ser estabelecido quando o valor da pressão de abertura do líquor não é conhecido. A HPNi é dita como improvável quando[11]:

1. não existe a presença de ventriculomegalia;
2. sinais de pressão intracraniana elevada, como papiledema; e
3. os sintomas que podem sugerir suspeita de HPNi num primeiro momento, podem

ser explicados por outras desordens.

## Neuroimagem

O exame de imagem com maior acurácia diagnóstica na avaliação de HPNi é a ressonância magnética (RM) de crânio. Entretanto, nos Consensos Diagnósticos tanto a tomografia computadorizada de crânio, quanto a RM de crânio são mencionadas. Os achados de neuroimagem que podem ser encontrados na HPN são: dilatação ventricular desproporcional ao grau de atrofia cerebral, arredondamento dos cornos frontais dos ventrículos laterais, hiperintensidades periventriculares na RM, adelgaçamento e elevação do corpo caloso, dilatação dos cornos temporais dos ventrículos laterais sem evidência de atrofia hipocampal[14].

Para avaliação de ventriculomegalia, o índice de Evans (IE) é um marcador linear indireto, de fácil aplicabilidade e que consiste na medida da divisão entre o maior diâmetro dos cornos frontais dos ventrículos laterais e o maior diâmetro biparietal interno do crânio. Em 1987, Sherman *et al*. afirmaram que o IE normalmente é menor de 0,3 em adultos saudáveis e que o índice poderia ser uma forma objetiva de diagnosticar a hidrocefalia, quando > 0,3. O valor de corte normal do IE foi revisado em diversos estudos ao longo dos últimos anos, tentando estipular um IE conforme idade e sexo, para melhor sensibilidade e especificidade diagnóstica. Em 2017, um estudo publicado no *European Journal of Radiology* estabeleceu novos valores de corte para o IE, conforme sexo e idade, e concluiu que um valor >0,3 pode ser normal em idosos saudáveis ou com doença de Alzheimer[15,16].

A medida do ângulo calosal é outro critério suportivo de imagem, de acordo com o Consenso Internacional, para o diagnóstico de HPNi quando acima de 40º. É a medida entre os ventrículos laterais, aferida em corte coronal de imagem, no nível da comissura posterior[14]. O conceito do ângulo calosal foi primeiramente descrito por Benson *et al*., em 1970, como um achado diagnóstico para HPN em pneunoencefalografia. Somente em 2008 que o impacto do ângulo calosal no diagnóstico de HPNi foi avaliado por um estudo através de RM de crânio[17]. A partir de então, outros estudos também avaliaram a importância do ângulo calosal no diagnóstico diferencial de HPNi com outras desordens degenerativas, sendo que o ângulo calosal entre 40 a 90º mostrou ser sugestivo para HPNi e quando acima de 90 graus, indicador de atrofia cerebral, apontando para uma maior possibilidade de outros diagnósticos degenerativos, como doença de Alzheimer e doença de Lewy[18].

Outro achado importante de neuroimagem e que ganhou notoriedade nos últimos anos para o diagnóstico de HPNi é a presença de *DESH (*do inglês *disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus).* Foi descrito em 2010 por Hashimoto *et al* e consiste na presença de fissuras sylvianas alargadas por acúmulo de líquor e apagamento dos sulcos da alta convexidade frontoparietal. Este achado radiológico foi incorporado no *guideline* japonês, e acredita-se que seja importante no auxílio do diagnóstico diferencial de HPNi com outras doenças degenerativas. Além disso, no estudo conduzido por Hashimoto *et al*, a presença de DESH foi considerada como um bom marcador prognóstico de resposta cirúrgica no primeiro ano após derivação ventricular[9, 15,19].

O sinal de *flow void* é a perda (aumento da hipointensidade) do sinal visto no aqueduto e arredores do 3º e 4º ventrículos, particularmente em aquisições ponderadas em T2 na RM de crânio. A presença desse sinal aponta para a ocorrência indireta de fluxo hiperdinâmico de líquor no aqueduto cerebral, com aumento de velocidade e fluxo turbilhonado (Figura 2).

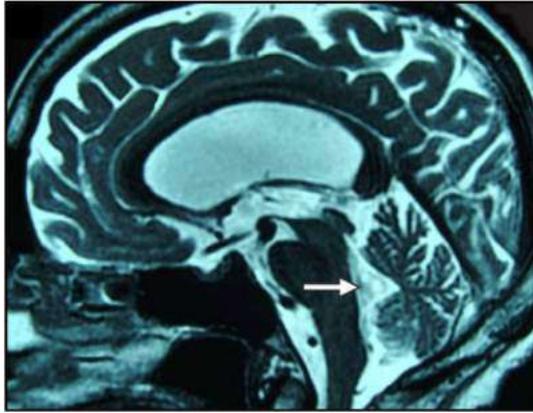



Figura 2: Sinal de *flow void* no quarto ventrículo (seta branca).

Fonte: Acervo de Dr. Ricardo Krause Martinez de Souza, 2018.

A Figura 3, mostra alguns dos principais achados de imagem na RM de Crânio que dão suporte ao diagnóstico de HPNi.

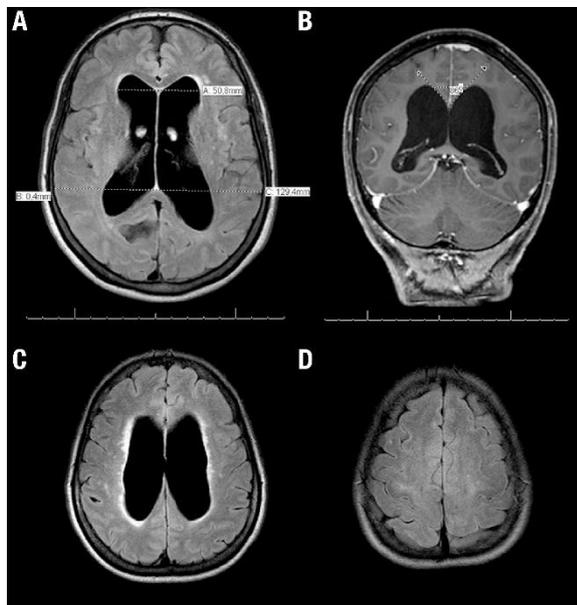



Figura 3: **A**. Corte axial em sequência FLAIR mostrando uma ventriculomegalia significativa, com cálculo do Índice de Evans IE aumentado, neste caso IE=0,39. **B**. Corte coronal T1 mostrando um ângulo calosal reduzido. **C**. Corte axial em FLAIR revelando hiperssinal na substância branca, sugerindo transudação ependimária (setas finas). **D**. Corte axial em FLAIR mostrando apagamento de sulcos na alta convexidade de regiões frontoparietais (setas grossas).

Fonte: Baseado em Oliveira *et al.*, 2019[2].

## *Tap test* (TT)

Uma melhora transitória nos sintomas da tríade da HPN após a retirada de líquor através da realização de uma punção lombar foi primeiramente descrita por Adams *et al.,*[20]. Com o tempo, ocorreu um aprimoramento da análise sintomática após a realização de punção lombar, através da análise quantitativa e qualitativa dos parâmetros de marcha e análise dos parâmetros cognitivos, o que chamamos hoje de TT*,* do inglês, literalmente, teste da torneira[7].

O TT é uma importante ferramenta para a confirmação diagnóstica de HPN e pode ajudar a predizer os resultados pós-cirúrgicos em pacientes com HPN, auxiliando a selecionar os pacientes que mais provavelmente responderão com a derivação liquórica[3]. No entanto, um resultado negativo, não exclui necessariamente a possibilidade de indicação cirúrgica. Não existe um protocolo padrão para a realização do TT. Além disso, nos estudos, os pacientes são avaliados desde 30 min após a punção, até 1 a 2 dias após a realização da punção lombar, também podendo ser submetidos a 1 ou 2 punções lombares em dias consecutivos[7,9]. Na maior parte dos centros, o volume de líquor retirado na punção lombar é de 30 a 50 ml, também chamado de TT de grande volume. A marcha do paciente é analisada antes e após a realização de punção lombar, assim como a parte cognitiva[9].

No Instituto de Neurologia de Curitiba o protocolo de TT é realizado em 2 dias consecutivos. O paciente é submetido a avaliação neuropsicológica e filmagem de marcha num corredor de 10 metros antes da realização da 1ª punção lombar (PL), na qual são retirados 30 ml de líquor. O paciente é avaliado após intervalo de 2 a 3h, com uma nova avaliação neuropsicológica e nova filmagem de marcha. No dia seguinte, o protocolo é repetido, ou seja, uma 2ª PL com intervalo de 24h após a 1ª PL é realizada e o paciente é novamente avaliado com uma terceira filmagem de marcha e uma 3ª avaliação neuropsicológica[7].

A avaliação de marcha do protocolo acima

mencionado consiste na avaliação de alguns critérios, como a velocidade de marcha, a cadência dos passos (número de passos/minuto), tempo e número de passos para girar 180 graus, elevação dos pés, ângulo desviado para fora, distância entre os passos, equilíbrio estático e dinâmico[7]. A avaliação cognitiva deste protocolo, contempla a avaliação de alguns domínios cognitivos como memória imediata, aprendizagem, memória semântica, fluência verbal, atenção, orientação temporo-espacial, funções visuoespaciais, velocidade de processamento de informação, entre outros, antes e após as punções lombares.

Figura – 4. A. Figura esquemática da filmagem de marcha nos 10 metros, giro 180º graus, e volta. B. Alargamento da base. C. Distância entre os passos. D. Ângulo dos pés desviado para fora.

Fonte: Souza *et al.*, 2018[7].

Não há um consenso na literatura que estabeleça o que é um TT positivo ou negativo. O critério mais sensível em relação à marcha é a velocidade de marcha, de acordo com os estudos. O TT é, então, considerado positivo quando há uma melhora significativa da velocidade de marcha. Bugalho e Guimarães consideraram como positivo o resultado do TT quando ocorre uma melhora de 20% na velocidade de marcha [21]. De acordo com Souza *et al.,* o TT é positivo em relação à marcha quando ocorre uma melhora acima de 9% na velocidade de marcha ou uma melhora na velocidade entre 5 a 9%, mas com melhora em pelo menos dois outros parâmetros, como cadência dos passos, equilíbrio, melhora do tempo de giro, etc.

Em relação à parte cognitiva, a resposta positiva com o TT é ainda mais variável, dependendo das escalas utilizadas, do tempo de avaliação após a punção lombar ou punções lombares seriadas, entre outros fatores.

De acordo com dados da literatura, o TT positivo aumenta a possibilidade de resposta favorável ao tratamento cirúrgico entre 72 a 100%, porém, com uma sensibilidade baixa (26 a 61%)[22]. A drenagem lombar externa contínua (DLE) é um método também de drenagem liquórica, mais invasivo, e que também pode ser utilizado na investigação diagnóstica de HPN. Porém, existem maiores riscos de complicações, como meningite e drenagem excessiva liquórica. O líquor pode ser drenado numa vazão de 10 ml/h e a técnica pode perdurar de 1 a 3 dias. Geralmente é optado pela drenagem lombar externa quando existem dúvidas quanto à indicação cirúrgica, dado a maior acurácia diagnóstica, com uma maior sensibilidade e maior valor preditivo positivo de resposta cirúrgica em comparação ao TT[3,9,15].

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A HPNi requer um diagnóstico diferencial abrangente (Tabela 1), com a necessidade de um bom embasamento clínico e realização de exames complementares.

Entre as possibilidades diagnósticas para alterações de marcha, precisamos considerar: polineuropatia, estenose de canal lombar, distúrbios da orelha interna, etilismo e deficiência de B12[18]. Em relação a diagnósticos diferenciais para o declínio cognitivo, no que diz respeito em particular à doença de Alzheimer, embora tenham padrões cognitivos distintos da HPN (cortical x subcortical), vale citar que em alguns estudos com biópsia cerebral em pacientes submetidos a derivação ventricular para tratamento de HPN, foram encontradas

alterações patológicas compatíveis com doença de Alzheimer. Tal achado suscita a hipótese de que, ao menos a nível celular, as doenças podem não ser mutuamente exclusivas. Embora isso possa influenciar na resposta ao tratamento cirúrgico, é importante considerar que uma suspeita de doença de Alzheimer sobreposta ao diagnóstico clínico de HPN não deve automaticamente excluir esse paciente da possibilidade de tratamento com a derivação ventricular[2].

A Tabela 2 mostra características comuns e atípicas na HPN quando comparadas com as condições neurodegenerativas citadas na Tabela 1:

## TRATAMENTO

O tratamento da HPN se baseia no balanço da dinâmica do fluxo liquórico. Como resultado, os sintomas reversíveis manifestados consequentes ao fluxo alterado podem sofrer a regressão esperada. A decisão terapêutica deve ser baseada no diagnóstico clínico e por imagem e na resposta avaliada nos protocolos de drenagem de líquor, como o TT[2].

Não há tratamento clínico eficaz, apesar de alguns estudos apontarem para a possibilidade de condução farmacológica com acetazolamida e realização de punção lombar de repetição como terapêuticas que poderiam levar a alguma melhora. A indicação precisa da cirurgia é importante para os bons resultados e sucesso do tratamento. A cirurgia se baseia na derivação do fluxo liquórico, podendo haver um efeito satisfatório em 60 a 80% em fases mais precoces, quando a HPN ainda não ocasionou um prejuízo definitivo. A taxa de complicações varia entre 5 a 10% em centros especializados com válvulas de pressão ajustável, com mecanismos antissifão e impregnados com prata ou antibióticos[6,23].

As válvulas de pressão ajustável e com mecanismo antissifão, implantadas através da derivação ventriculoperitoneal (DVP) tem trazido os melhores resultados. A derivação lomboperitoneal (DLP) tem suas contraindicações em pacientes com doença degenerativa da coluna lombar, sendo que nesses pacientes, há maior chance de mau funcionamento e deslocamento do sistema, sendo então preferível a DVP. A derivação ventriculoatrial tem um índice de complicações maior em pacientes idosos com doença cardiovascular avançada, sendo considerada opção inadequada[6,25,26].

Na vigência do avanço da endoscopia, visando divergir do implante de sistemas que podem trazer complicações como mau funcionamento, infecção e, consequente necessidade de procedimentos cirúrgicos para revisão, retirada e troca de sistema, a terceiroventriculostomia endoscópica tem ganhado espaço em estudos para tratamento da HPN. Atualmente, tem mostrado resultados positivos em pacientes com diagnóstico e evolução precoce, que apresentam como principal queixa a alteração de marcha. Essa modalidade de tratamento tem sua principal indicação em pacientes com estenose funcional do aqueduto mesencefálico, sendo ele pérvio, mas com deslocamento inferior do assoalho do terceiro ventrículo, de forma evidente. Além da perviedade do aqueduto, a indicação também requer que o pico de velocidade de fluxo no aqueduto do mesencéfalo seja maior do que 5 cm/s, medida avaliada pela ressonância magnética com cinética de fluxo do líquor[26-28].

As válvulas implantáveis possuem diferentes mecanismos. Existem válvulas de pressão fixa, ajustável, mecanismos antigravitacionais, antissifão, assim como as reguladas por fluxo[6].

As válvulas de pressão ajustável diminuem a necessidade de procedimento invasivo, caso não haja o resultado esperado ao implantar uma válvula de pressão fixa, dado que é possível regular a pressão através de sistema de ajuste magnetizado de forma percutânea. As válvulas de pressão fixa baixa (5 a 50 cm$H_2O$) podem levar a hiperdrenagem e complicações inerentes como hematoma subdural. As de média pressão (51 a 100 cm$H_20$) tem como risco principal a drenagem insatisfatória de líquor e persistência dos sintomas. As válvulas de pressão alta não são usadas no contexto da HPN. O mecanismo antigravitacional previne a hiperdrenagem em

| Desordens Neurodegenerativas | Demência Vascular | Outras Causas |
|---|---|---|
| Doença de Alzheimer | Infartos Múltiplos | Hidrocefalia Obstrutiva |
| Doença de Parkinson | Doença de pequenos vasos cerebrais | Hidrocefalia Congênita |
| Doença por Corpos de Lewy | Acidente Vascular Cerebral | Deficiência de Vitamina B12 |
| Demência Frontotemporal | | Estenose de Canal Espinhal |
| Atrofia de Múltiplos Sistemas | | Polineuropatia |
| Degeneração Corticobasal | | |

Tabela 1- Diagnósticos diferenciais da hidrocefalia de pressão normal.

Fonte: Baseado em Pereira *et al.*,2012[3].

| **Doença** | **Características Comuns com HPN** | **Características atípicas para HPN** |
|---|---|---|
| *Demências Corticais* | | |
| Demência de Alzheimer | Demência sem prejuízo da marcha é raro. | Ausência de prejuízo da marcha até que a demência seja moderada; déficits corticais focais. |
| Demência Fronto-temporal | | Alterações de personalidade, distúrbios psiquiátricos: desinibição, impulsividade, irritabilidade, labilidade emocional; afasia; ausência de distúrbio motor; incontinência é raro |
| *Demências Suborticais* | | |
| Demência com Corpos de Lewy | Demência e distúrbio da marcha. | Alucinações visuais, ilusões, flutuação cognitiva |
| Doença de Parkinson e Parkinsonismo vascular | Marcha hipocinética, tremor (40%) na HPN, costuma ser bilateral. | Tremor de repouso, início unilateral; lentificação motora pode ser melhorada com estímulo externo (não ocorre na HPN). Ausência de marcha com base alargada e pés em rotação externa; redução do balançar dos braços, postura curvada. Disfunção autonômica |
| Paralisia Supranuclear Progressiva | Sinais frontais, disfunção executiva, alteração de marcha. | Paralisia pseudobulbar, paralisia supranuclear vertical do olhar |
| Degeneração Corticobasal | | Sintomas assimétricos, fenômeno do membro alienígena, apraxia, paresia supranuclear do olhar vertical, déficits sensoriais corticais, instabilidade postural marcada |

Tabela 2: Diagnóstico Diferencial de HPNi – similaridades e diferenças com outras doenças neurodegenerativas.

Fonte: Baseado em Kiefer e Unterberg, 2012[18].

ortostase. Entre as diferentes válvulas implantáveis, houve desfecho geral similar nos trabalhos que estudaram os diferentes mecanismos[6,29].

## PROGNÓSTICO

Resultados clínicos heterogêneos após o tratamento cirúrgico reforçam a fisiopatologia complexa e ainda não completamente entendida da HPNi e que a problemática do tratamento vai além de apenas drenar o excesso de líquor[5]. Porém, diante de um quadro potencialmente reversível, é importante considerar sempre o tratamento cirúrgico.

A apraxia de marcha é geralmente o sintoma mais responsivo à derivação liquórica. A urge-incontinência urinária e as alterações de memória/demência são sintomas menos responsivos e de pior prognóstico ao longo do tempo[15].

Uma revisão sistemática de 30 artigos de *d*erivação liquórica através de DVP evidenciou índices similares de melhora sintomática dentro de 3 meses a um ano. Porém, após uma melhora inicial, os sintomas parecem evoluir independente da manutenção de uma válvula funcionante. Esta piora evolutiva sintomática acaba sendo mais prevalente em pacientes mais idosos, e uma das teorias é a de provável sobreposição da HPNi com doença neurodegenerativa[30].

## REFERENCIAS

1. Skalicky, P, Mládek A, Vlasák A, De Lacy P, Benes V, Bradác O. Normal pressure hydrocephalus – an overview of pathophysiological mechanisms and diagnostic procedures. Neurosurg Rev. 2020;43(6):1451-1464.

2. Oliveira LM, Nitrini R, Román GC. Normal-pressure hydrocephalus: A critical review. Dement Neuropsychol 2019;13(2):133-143.

3. Pereira RM, Mazeti L, Cristina D, Lopes P. Hidrocefalia de pressão normal: visão atual sobre a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento Normal pressure hydrocephalus: current view on pathophysiology, diagnosis and treatment. 2012;91(2):96-109.

4. Martín-Láez R, Caballero-Arzapalo H, López-Menéndez LÁ, Arango-Lasprilla JC, Vázquez-Barquero A. Epidemiology of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Systematic Review of the Literature. World Neurosurg. 2015;84(6):2002-2009.

5. Wang Z, Zhang Y, Hu F, Ding J, Wang X. Pathogenesis and pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus. CNS Neurosci Ther. 2020;00:1–11.

6. Mori E, Ishikawa M, Kato T, *et al*. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Second Edition. Neurol Med Chir (Tokyo). 2012;(52):775-809.

7. Souza RKM, Rocha SFBD, Martins RT, Kowacs PA, Ramina R. Gait in normal pressure hydrocephalus: characteristics and effects of the CSF tap test. Arq Neuropsiquiatr. 2018;76(5):324-331.

8. Jaraj D, Agerskov S, Rabiei K, *et al*. Vascular factors in suspected normal pressure hydrocephalus: A population-based study. Neurology. 2016;86(7):592-599.

9. Graff-Radford NR, Jones DT. Normal Pressure Hydrocephalus. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(1):165-186.

10. Tan C, Wang X, Wang Y, Wang C, Tang Z, Zhang Z, Liu J, Xiao G. The Pathogenesis Based on the Glymphatic System, Diagnosis, and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. Clin Interv Aging. 2021;16:139-153.

11. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2005;57(3):S4-16.

12. Mori E, Ishikawa M, Kato T, *et al*. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. Neurol Med Chir (Tokyo). 2012;52(11):775-809.

13. Andersson J, Rosell M, Kockum K, Söderström L, Laurell K. Challenges in diagnosing normal pressure hydrocephalus: Evaluation of the diagnostic guidelines. eNeurologicalSci. 2017;7:27-31.

14. Damasceno BP. Neuroimaging in normal pressure hydrocephalus. 2015;9(4):350-355.

15. Capone PM, Bertelson JA, Ajtai B. Neuroimaging of Normal Pressure Hydrocephalus and Hydrocephalus. Neurol Clin. 2020 Feb;38(1):171-183.

16. Brix MK, Westman E, Simmons A, *et al*. The Evans' Index revisited: New cut-off levels for use in radiological assessment of ventricular enlargement in the elderly. Eur J Radiol. 2017;95:28-32.

17. Ishii K, Kanda T, Harada A, *et al*. Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Eur Radiol. 2008;18(11):2678-2683.

18. Kiefer M, Unterberg A. The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(1-2):15-25

19. Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N; Study of INPH on neurological improvement (SINPHONI). Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. Cerebrospinal Fluid Res. 2010;7:18.

20. Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. J Neurol Sci. 1965;2(4):307-327.

21. Bugalho P, Guimaraes J. Gait disturbance in normal pressure hydrocephalus: a clinical study. Parkinsonism Relat Disord. 2007;13(7):434-437.

22. Marmarou A, Bergsneider M, Relkin N, Klinge P, Black PM. Development of guidelines for idiopathic normal-pressure hydrocephalus: introduction. Neurosurgery. 2005;57(3):S1-3.

23. Gavrilov GV, Gaydar BV, Svistov DV, *et al*. Idiopathic normal pressure hydrocephalus (Hakim-Adams syndrome): Clinical symptoms, diagnosis and treatment. Psychiatr Danub. 2019;31(5):737–744.

24. Isaacs AM, Williams MA, Hamilton MG. Current update on treatment strategies for idiopathic normal pressure hydrocephalus. Curr Treat Options Neurol. 2019;21(12):65.

25. Nakajima M, Miyajima M, Akiba C, *et al*. Lumboperitoneal shunts for the treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus: A comparison of small-lumen abdominal catheters to gravitational add-on valves in a single center. Oper Neurosurg (Hagerstown). 2018;15(6):634–642.

26. Tasiou A, Brotis AG, Esposito F, Paterakis KN. Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a review study. Neurosurg Rev. 2016;39(4):557–563.

27. Kang YS, Park E-K, Kim J-S, Kim D-S, Thomale U-W, Shim K-W. Efficacy of endoscopic third ventriculostomy in old aged patients with normal pressure hydrocephalus. Neurol Neurochir Pol. 2018;52(1):29–34.

28. Gangemi M, Maiuri F, Buonamassa S, Colella G, de Divitiis E. Endoscopic third ventriculostomy in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2004;55(1):129–34; discussion 134.

29. Giordan E, Palandri G, Lanzino G, Murad MH, Elder BD. Outcomes and complications of different surgical treatments for idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. J Neurosurg. 2018;1–13.

30. Toma AK, Papadopoulos MC, Stapleton S, Kitchen ND, Watkins LD. Systematic review of the outcome of shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Acta Neurochir (Wien). 2013 Oct;155(10):1977-80

# PARTE 10
# NEOPLASIAS DO SISTEMA NERVOSO

# CAPÍTULO 41

# VISÃO GERAL DAS NEOPLASIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

**Carlos Alexandre Martins Zicarelli**

**Daniel Cliquet**

**Isabela Caiado Caixeta Vencio**

**Paulo Henrique Pires de Aguiar**

## INTRODUÇÃO

As neoplasias do sistema nervoso central (SNC) são expansões de volume dentro da caixa craniana, tanto pelo aumento de células (hiperplasia) quanto pelo aumento do tamanho (hipertrofia) de suas células. Estas podem ser de origem primária, com a alteração da sinalização de células do parênquima cerebral (astrócitos, oligodendrócitos e micróglia), dos envoltórios extra-axiais como as meninges e dos envoltórios intraventriculares ou canal ependimário; e de origem secundária a neoplasias de outros órgãos os quais enviam células metastáticas ao SNC. A incidência deste tipo de neoplasia tem aumentado nos últimos anos em decorrência do aumento da expectativa de vida associado aos avanços tecnológicos da medicina, em especial da neurocirurgia com o surgimento de equipamentos tecnológicos e da microcirurgia, os quais possibilitaram melhores resultados, aumentando a sobrevida dos pacientes acometidos. Segundo o IBGE, a expectativa de vida no Brasil é de 75,8 anos em média, tendo uma previsão de 78,9 anos, em 2030. Isto nos indica que teremos mais casos de neoplasias do SNC em um futuro próximo[1]. A incidência de tumores invasivos do SNC equivale a 6,6/100.000/ano apresentando uma mortalidade de 4,7/100.000/ano. Os tumores cerebrais correspondem a 85 a 90% dos tumores do SNC sendo mais prevalente nos homens da etnia branca. Neste capítulo abordaremos as principais neoplasias do SNC com foco no diagnóstico clínico-radiológico, anátomo-molecular e tratamento neurocirúrgico e oncológico adjuvante. Não abordaremos aqui os tumores de base de crânio, pediátricos e intraraquianos.

## CLASSIFICAÇÃO DAS NEOPLASIAS DO SNC

As diferentes entidades das neoplasias são definidas pela classificação da *World Healty Organization* (WHO), e esta é baseada na morfologia descritiva patológica (Tabela 1), e mais recentemente com a inclusão de aspectos biológicos como a imuno-histoquímica, marcadores de proliferação como Ki 67 (MIB 1) e informações genéticas/moleculares como IDH-1 e 2 e a metilação da O-6-Metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT) pode prever prognóstico no tratamento quimioterápico em casos de glioblastoma (tipo mais comum e agressivo de gliomas do SNC)[5].

## NEOPLASIAS GLIAIS

### Conceitos básicos

Neoplasias neuroepiteliais surgem a partir dos componentes gliais do cérebro. O maior grupo consiste nos astrocitomas, seguido dos oligodendrogliomas. Os ependimomas são considerados mais raros sendo mais prevalentes na população pediátrica. São classificados pela WHO em 4 graus: Grau I (astrocitoma pilocítico), mais frequentemente localizado no quiasma óptico, hipotálamo, cerebelo e tronco cerebral; Grau II (astrocitoma difuso), normalmente com localização hemisférica e estes podem progredir para o alto grau,

| Tumores astrocíticos e oligodendrogliais | (Grau) | Tumores neurogliais mistos | (Grau) |
|---|---|---|---|
| Astrocitoma difuso, IDH- mutante | II | Tumor neuroepitelial disembioplastico | I |
| Astrocitoma difuso, IDH- selvagem | II | Gangliocitoma | I |
| Astrocitoma difuso, NOS | II | Ganglioglioma | I |
| Astrocitoma anaplásico, IDH mutante | III | Ganglioglioma anaplásico | III |
| Astrocitoma anaplásico, IDH selvagem | III | Gangliocitoma displásico cerebelar (doença de Lhermitte-Duclos) | I |
| Astrocitoma anaplásico, NOS | III | Ganglioglioma e Astrocitoma desmoplastico infantil | I |
| Glioblastoma, IDH mutante | IV | Tumor glioneuronal papilar | I |
| Glioblastoma, IDH selvagem | IV | Tumor glioneuronal em formas de rosetas | I |
| Glioblastoma, IDH NOS | IV | Tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso | I |
| Glioma difuso de linha média, H3 K27M mutante | | Neurocitoma central, extraventricular | I |
| Oligodendroglioma, IDH mutante e codelação do 1p/19q | II | Liponeurocitoma cerebelar | I |
| Oligodendroglioma, NOS | II | Paraganglioma | I |
| Oligodendroglioma anaplásico IDH mutante e codelação do 1p/19q | III | **Tumores da região pineal** | |
| Oligodendroglioma anaplásico, NOS | III | Pineocitoma | I |
| Oligoastrocitoma, NOS | II | Pineoblastoma | IV |
| Oligoastrocitoma anaplásico | III | Tumor papilar da região pineal | II ou III |
| **Outras neoplasias astrocíticas** | **(Grau)** | **Neoplasias embrionárias** | **(Grau)** |
| Astrocitoma pilocítico | I | Meduloblastoma geneticamente definido WNT ativado, SHH ativado e P53 mutante, grupo 3 e grupo 4 | IV |
| Astrocitoma subependimário de células gigantes | I | Meduloblastoma histologicamente definido clássico, desmoplastico/nodular, células grandes/ anaplásico | IV |
| Xantoastrocitoma pleomórfico | II | Meduloblastoma NOS | IV |
| Xantoastrocitoma pleomórfico anaplásico | III | Tumor embrionário com rosetas múltiplas C19MC alterada | IV |
| **Tumores ependimários** | | Meduloepitelioma | IV |
| Subependimoma | I | Neuroblastoma | IV |
| Ependimoma mixopapilar | I | Ganglioneuroblastoma | IV |
| Ependimoma (papilar, células claras) | II | Tumor teratoide atípico/rabdoide | IV |
| Ependimoma, RELA fusão positivo | II ou III | **Neoplasias do crânio e nervos paraespinais** | |
| Ependimoma anaplásico | III | Schwanoma celular ou plexiforme | I |
| **Outros gliomas** | | Osteocondroma | II |
| Glioma coroide do terceiro ventrículo | II | Osteosarcoma | II |
| Glioma angiocêntrico | I | **Neoplasias melanocíticas** | |
| Astroblastoma | NA | Melanocitose meníngea | |
| **Tumores do plexo coroide** | | Melanocitoma meníngeo | |
| Papiloma do plexo coroide | I | Melanoma meníngeo | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Papiloma do plexo coroide atípico | II | Melanomatose meníngea | |
| Carcinoma de plexo coroide | III | Carcitomatose meníngea | |
| **Meningiomas** | | **Linfomas** | |
| Meningioma meningotelial | I | Linfoma de células | |
| Meningioma fibroso | I | Linfoma associado a imunodeficiência (SIDA, EBV) | |
| Meningioma transicional | I | Linfoma de células B intravascular | |
| Meningioma psamomatoso | I | Linfoma de células T e NK | |
| Meningioma angiomatoso | I | Linfoma anaplásico, ALK- positivo | |
| Meningioma microcístico | I | Linfoma anaplásico, ALK- negativo | |
| Meningioma secretor | I | Linfoma MALT da dura-máter | |
| Meningioma ricos em linfoplasmocitos | I | **Neoplasias histiocíticas** | |
| Meningioma metaplastico | I | Histiocitose de células de Langerhans. | |
| Meningioma cordoide | I | Doença de Erdheim-Chester | |
| Meningioma de células claras | I | Doença de Rosai-Dorfman | |
| Meningioma atípico | II | Xantogranuloma juvenil | |
| Meningioma papilar | II | Sarcoma histiocítico | |
| Meningioma rabdoide | II | **Tumores de células germinativas** | |
| Meningioma anaplásico (maligno) | III | Germinoma | |
| **Tumores mesenquimais, não meningoteliais** | | Carcinoma embrionário | |
| Hemangioperecitoma/ tumor fibroso solitário (grau 1,2 e 3) | II ou III | Neoplasia do saco de Yolk | |
| Hemangioblastoma | I | Coriocarcinoma | |
| Hemangioma | I | Teratoma (maduro e imaturo) | |
| Hemangioendotelioma epitelioide | IV | Neoplasia de células germinativas mistas | |
| Angiosarcoma | IV | **Tumores da região selar** | |
| Sarcoma de Kaposi | | Craniofaringioma (adamantinomatoso e papilar) | I |
| Sarcoma de Ewing/ PNET | | Neoplasias de células granulares | I |
| Lipoma | I | Pituicitoma | I |
| Angiolipoma | I | Oncocitomas de células fusiformes | I |
| Liposarcoma | III | **Metástases** | |
| Miofibrosarcoma | III | Pulmão (adenocarcinoma, células claras, carcinoma brônquico) | |
| Leiomioma | I | Mama (carcinoma, HER +, triplo negativo) | |
| Leiomiosarcoma | IV | Renal (carcinoma de células renais) | |
| Rabdomiosarcoma | IV | Gástrico (carcinoma) | |
| Condroma | I | Intestino (carcinoma de cólon) | |
| Condrosarcoma | III | Melanoma | |
| Osteoma | I | Tireoide | |

Tabela 1: Classificação das neoplasias do SNC, segundo *World Health Organization* (WHO).

Fonte: Modificado de Louis *et al*, 2016[5].

a depender de polimorfismos genéticos; Grau III (atrocitoma anaplásico) tende a acometer mais adultos jovens; e Grau IV (glioblastoma) tem um pico de incidência dos 50 a 60 anos, sendo que os homens são mais acometidos[5].

## Quadro clínico

Os gliomas se tornam sintomáticos quando apresentam aumento do volume intracraniano. Os tumores considerados de baixo grau WHO 1 e 2 tendem a abrir em caso de crises convulsivas, já os tumores de alto grau WHO 3 e 4, além da crise convulsiva, apresentam rápida perda neurológica (hemiparesia, déficits visuais, disfagia, alterações da fala e déficits comportamentais e cognitivos). Com o aumento do volume da neoplasia, pode ocorrer a síndrome de hipertensão intracraniana com papiledema na fundoscopia (Figura 1), sonolência, torpor e possível progressão para o coma.

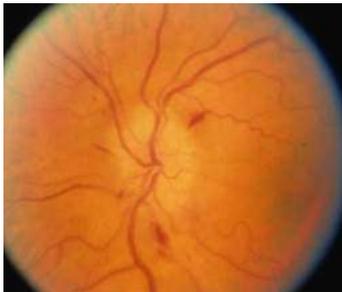



Figura 1: Exame de fundoscopia evidência ndo edema de papila.

Fonte: Os autores, 2021.

## Diagnóstico

Uma vez levantada a suspeita de glioma, deverão ser realizados exames de imagens. Tomografia computadorizada (TC) de crânio pode ajudar a avaliar a presença de calcificações, porém a ressonância magnética (RM) (Figura 2) é considerada o padrão-ouro, pois pode estimar o diagnóstico histológico, melhora caracterização do edema e suas relações encefálicas com várias ponderações. Além disso, com técnicas de sequenciamento, determinação da perfusão para estimar a neovascularização e a espectroscopia onde existe a possibilidade de determinar a presença de aminoácidos específicos, estes o tornam como método de escolha. Os gliomas de alto grau se apresentam heterogêneos com captação de contraste em suas bordas e centro necrótico (Figura 3). A realização de eletroencefalograma e monitorização por vídeo contínua está indicada em caso de epilepsia.

## Tratamento

A maioria destas lesões deve ser ressecada sempre que possível. Quanto mais lesão for retirada, pode levar a uma maior porcentagem de sobrevida e tempo livre de doença. O uso da neuronagevação intraoperatória (Figura 4) possibilita menores incisões e maior precisão, associados ao uso de aspiração ultrassônica podem reduzir o tempo da cirurgia em 25%. O uso da microscopia associado a fluorescência intraoperatória (Figura 5) e, em alguns casos, a possibilidade de RM intraoperatória aumentam o grau de ressecção e isto impacta diretamente no aumento da sobrevida. A monitorização eletrofisiológica intraoperatória (Figura 6), permite que seja realizado estimulação de áreas motoras, permitindo maiores ressecções de lesões próximas ou adjacentes às áreas críticas de aspiração durante a cirurgia. Em alguns casos selecionados de lesões em áreas eloquentes da fala, semântica e motoras específicas, é possível realizar a cirurgia com o paciente acordado (técnica *sleep-awake-sleep*), na qual é promovido um protocolo de anestesia com medicamentos de curta duração, para que o paciente possa retirar o tubo ou máscara laríngea para interagir com os examinadores durante o tempo cirúrgico da manipulação das áreas críticas. Em alguns casos de lesões em áreas consideradas eloquentes ou tronco cerebral pode-se considerar a realização de biópsias estereotáxicas, onde é possível a retirada de fragmentos da lesão, possibilitando a determinação histopatológica. Quando existe a presença de edema perilesional, o uso de dexametasona 4mg IV 6/6 h pode promover alguma estabilização neurológica. Além de uso de

anticonvulsivantes quando convulsões surgirem ou em lesões que se localizam no lobo temporal.

O tratamento adjuvante depende do diagnóstico estabelecido pela pesquisa anatomo-patológica, imuno-histoquimica e pesquisa genética molecular do IDH selvagem ou mutado, codeleção do 1p19q e metilação da MGMT (Figura 7). A realização de radioterapia (RT) normalmente é realizada após a cirurgia dos gliomas de alto grau sendo aplicados 54 Gy seguidos de 1,8 Gy fracionados em 6 semanas e, se possível, com 2 cm de margem. A quimioterapia é realizada com temozolamida dose oral com melhores resultados para os casos que apresentam hipermetilação da MGMT. Terapias de resgaste e com uso de imunobiológicos como o bevacizumabe são utilizadas nos casos de recidivas com aumento do tempo livre de doença. Infelizmente, o glioblastoma apresenta uma taxa de sobrevida em torno de 15 meses nas melhores séries.

## MENINGIOMAS

Meningiomas se originam da camada aracnoide da dura-máter, podendo ocorrer em qualquer parte do SNC onde é circunscrita por este revestimento, inclusive os ventrículos cerebrais[2]. Podem ser classificados em: grau I (benignos), correspondem a 80% dos casos; grau II (atípicos) tende a apresentar alta celularidade e sinais de proliferação e maior chance de recorrência; e, grau III (anaplásicos e papilar) agressivos e malignos. Geneticamente, são encontradas deleções no cromossomo 22. Existem receptores de progesterona e estrógeno relacionados à hipertrofia e hiperplasia celular dos meningiomas[3]. São mais frequentes em mulheres (3:1) com pico de incidência aos 60 anos. Gravidez, uso de hormônios, exposição a radiação ionizante e componente hereditário como neurofibromatose tipo 2 são fatores de risco para o desenvolvimento de meningiomas[2-4].

### Quadro Clínico

Os sintomas podem ser bem distintos nos meningiomas a depender da sua localização. Os localizados nas regiões temporomesial ou peri-rolândicas podem predispor a crises convulsivas, os tumores frontobasais podem apresentar déficits focais, sintomas de hidrocefalia obstrutiva, perdas visuais e alterações comportamentais. Porém, frequentemente, muitos deles não apresentam sintomas.

### Diagnóstico

A RM é o exame de eleição para o diagnóstico de meningiomas (Figura 8), porém se faz necessário o estudo vascular da lesão com exame da fase arterial para a análise da aferência e nutrição tumoral e estudo da fase venosa pela possibilidade de edema cerebral pós-operatório. Além disso, quando a aferência tumoral for oriunda da artéria carótida interna, deve-se suspeitar de meningiomas malignos, como o meningioma papilar, meningosarcoma e também da possibilidade de hemangioperecitoma[2,4].

### Tratamento

A maioria dos casos de meningioma são tratados com a ressecção cirúrgica baseada pela classificação de Simpson[6] (Tabela 2). Essa classificação pode predizer a chance de recidiva. O uso da neuronavegação, monitorização neurofisiológica intraoperatória e uso de aspirador ultrassônico (para a realização do *debulking* ou esvaziamento intratumoral) podem minimizar a manipulação do parênquima cerebral adjacente. Os meningiomas da base do crânio ou em regiões consideradas de risco para lesão de estruturas neurovasculares com tamanho de até 3 cm podem ser tratados com radiocirurgia (Figura 10). A embolização dos vasos nutridores pode ser indicada em casos selecionados. Para meningiomas anaplásicos, o tratamento quimioterápico pode ser empregado.

## LINFOMAS

A origem dos linfomas do SNC ainda é tema de muita controvérsia, sendo que a maioria é de

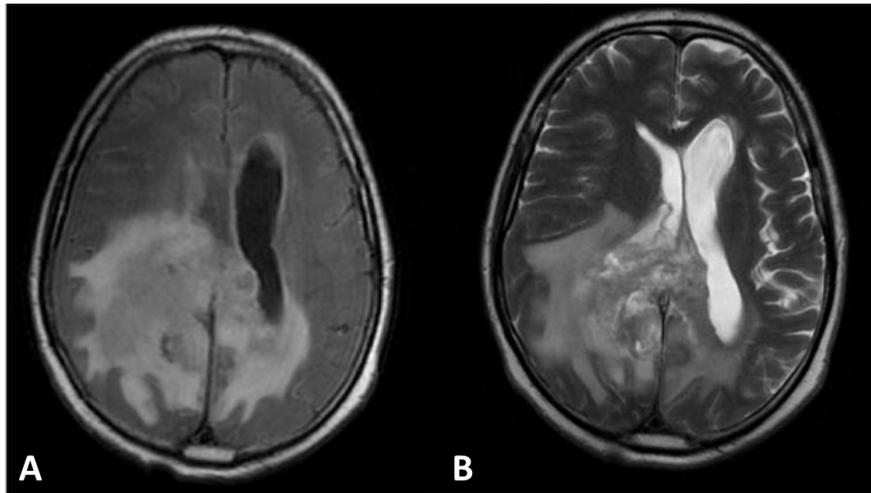



Figura 2: Imagens de RM com evidência de lesão infiltrativa, edema perilesional e acometimento de fibras brancas do corpo caloso com extensão contralateral (**A** e **B**).

Fonte: Os autores, 2021.

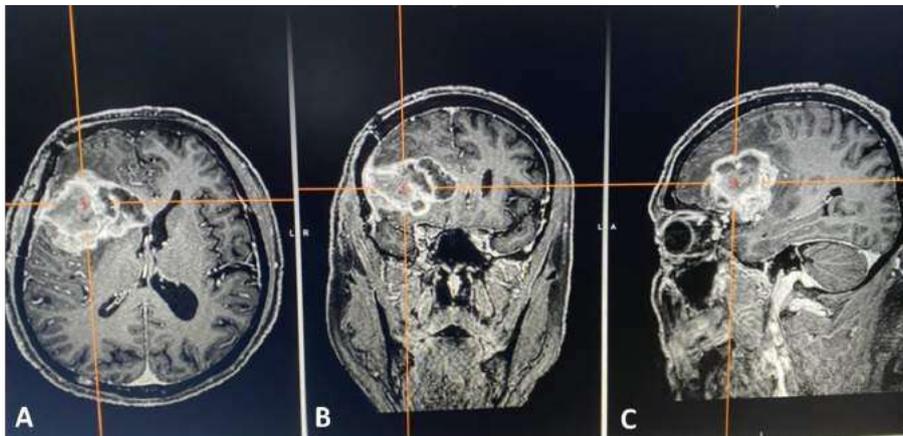



Figura 3: Características radiológicas vista em imagens de RM em T1 com contraste. Destaca-se a hetereogeneidade da lesão com captação de contraste e pontos de necrose central (**A**, **B** e **C)**.

Fonte: Os autores, 2021.

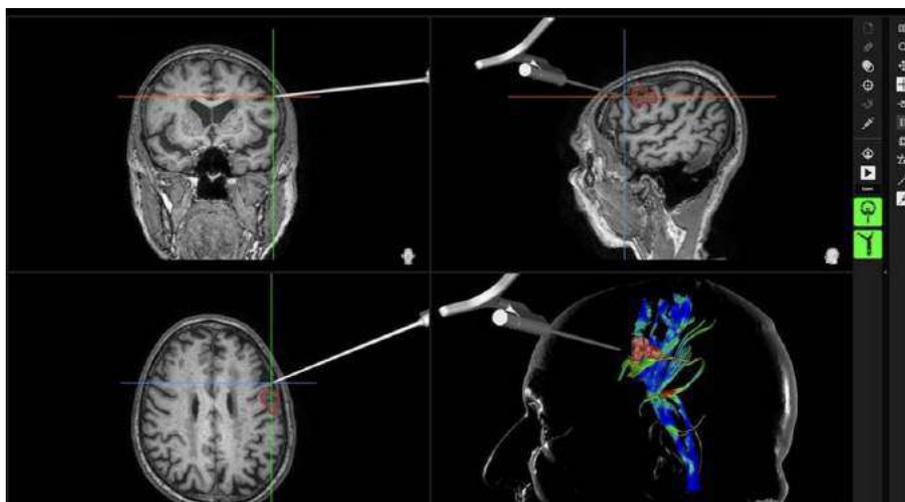



Figura 4: Sistema de neuronavegação intraoperatória.

Fonte: Os autores, 2021.

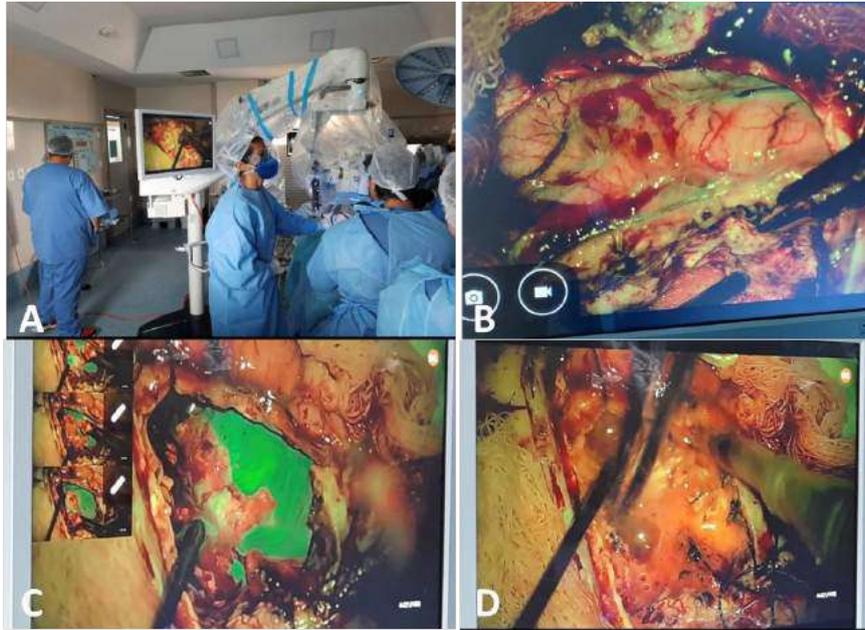



Figura 5: Utilização de fluorosceína intraoperatória com sistema de microscopia e lentes fluorescentes (**A** e **B**). Notem as áreas em verde as quais evidência m a maior área de metabolismo tumoral (**C** e **D**). O neurocirurgião consegue avaliar o grau de ressecção quando não se observa mais a impregnação do corante.

Fonte: Os autores, 2021.

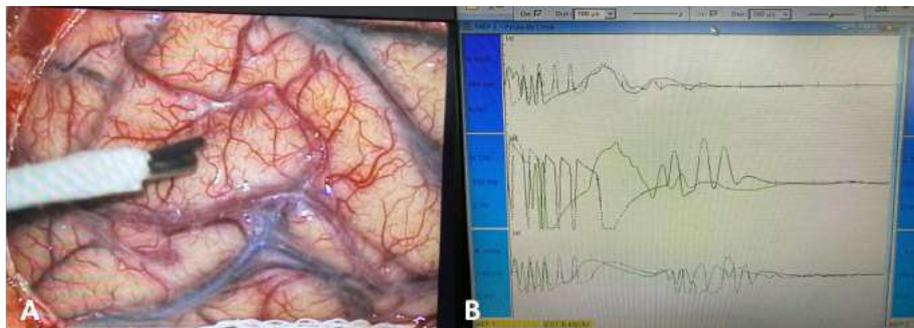



Figura 6: Estimulação com eletrodo bipolar em monitorização neurofisiológica intraoperatória (**A** e **B**).

Fonte: Os autores, 2021.

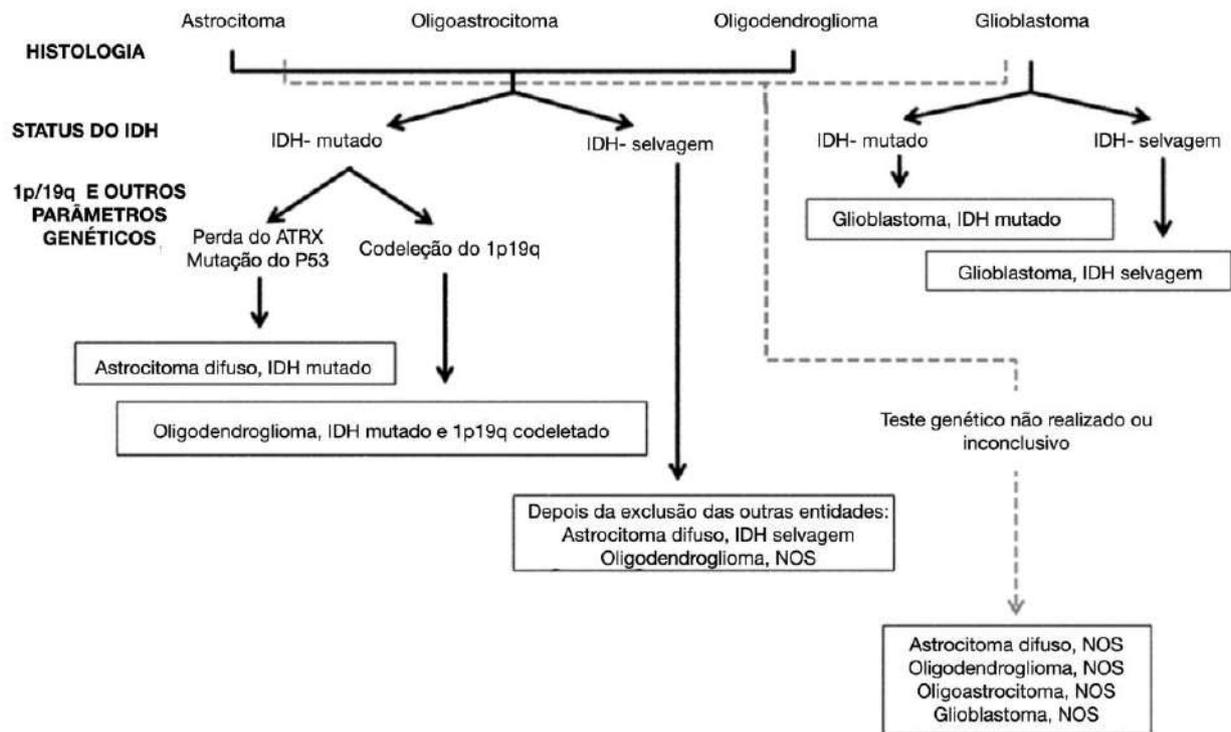



Figura 7: Algoritmo simplificado da classificação de um glioma difuso com base nas características histológicas e genéticas.

Fonte: Os autores, 2021.

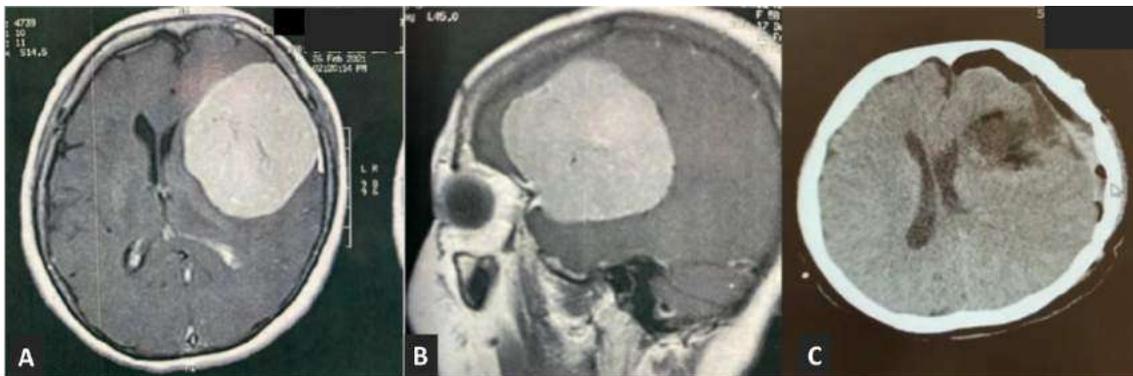



Figura 8: RM com evidência de extenso meningioma de convexidade à esquerda em A. corte axial; B. corte sagital e C. imagem de TC pós-operatória.

Fonte: Os autores, 2021.

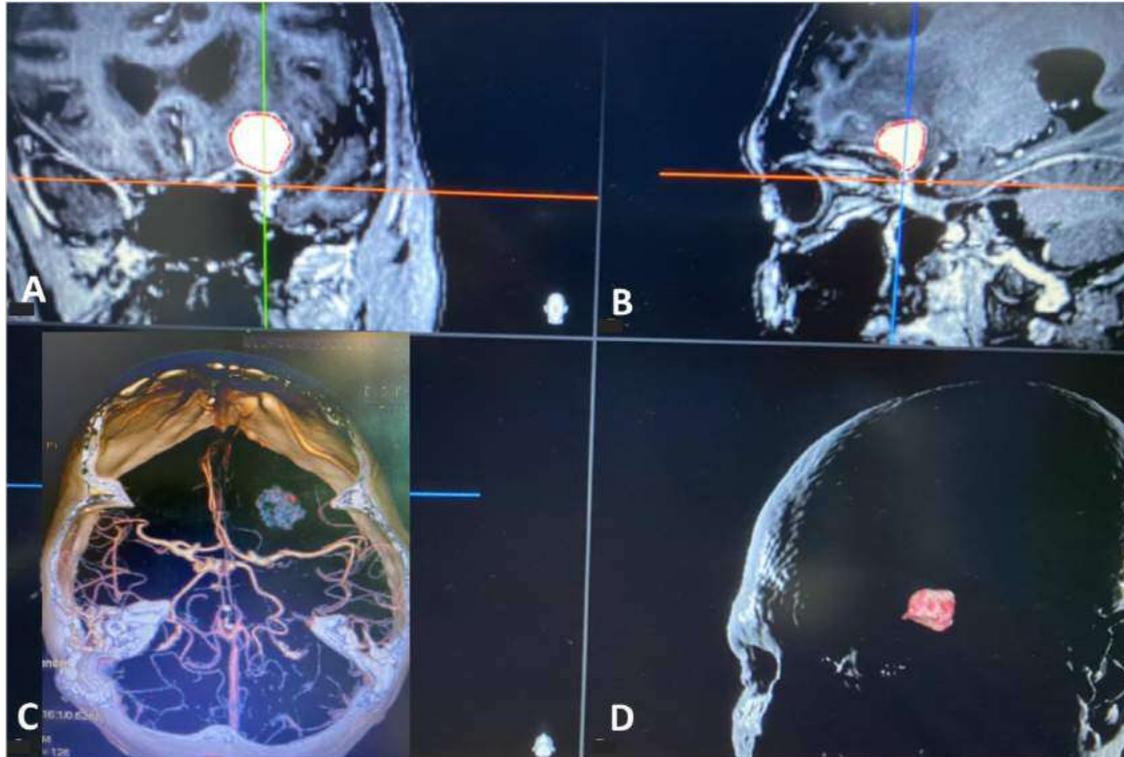



Figura 9: Meningioma de asa do esfenoide. **A**. vista coronal; **B**. vista sagital; **C**. angioRM sem evidência de nutrição pela artéria carótida interna; **D**. vista em sistema de neuronavegação para o planejamento cirúrgico.

Fonte: Os autores, 2021.

| Graduação de Simpson | Definição |
|---|---|
| I | Ressecção tumoral completa macroscopicamente com a remoção da dura e parte óssea afetada |
| II | Ressecção tumoral completa macroscopicamente com a coagulação da dura somente |
| III | Ressecção tumoral completa macroscopicamente sem a remoção da dura ou parte óssea afetada |
| IV | Ressecção tumoral subtotal |
| V | Descompressão com ou sem biópsia |

Tabela 2: Classificação de ressecção dos meningiomas proposta por Simpson *et al.*

Fonte: Simpson *et al.*, 1957[6].

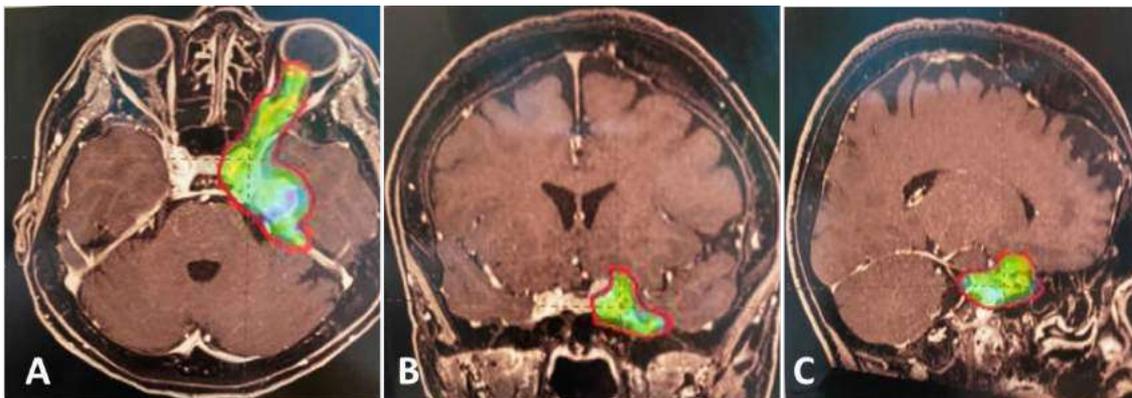



Figura 10: Imagens do planejamento de radiocirurgia em meningioma de asa de esfenoide com invasão do seio cavernoso, menor que 2,5 cm (**A**, **B** e **C**).

Fonte: Os autores, 2021.

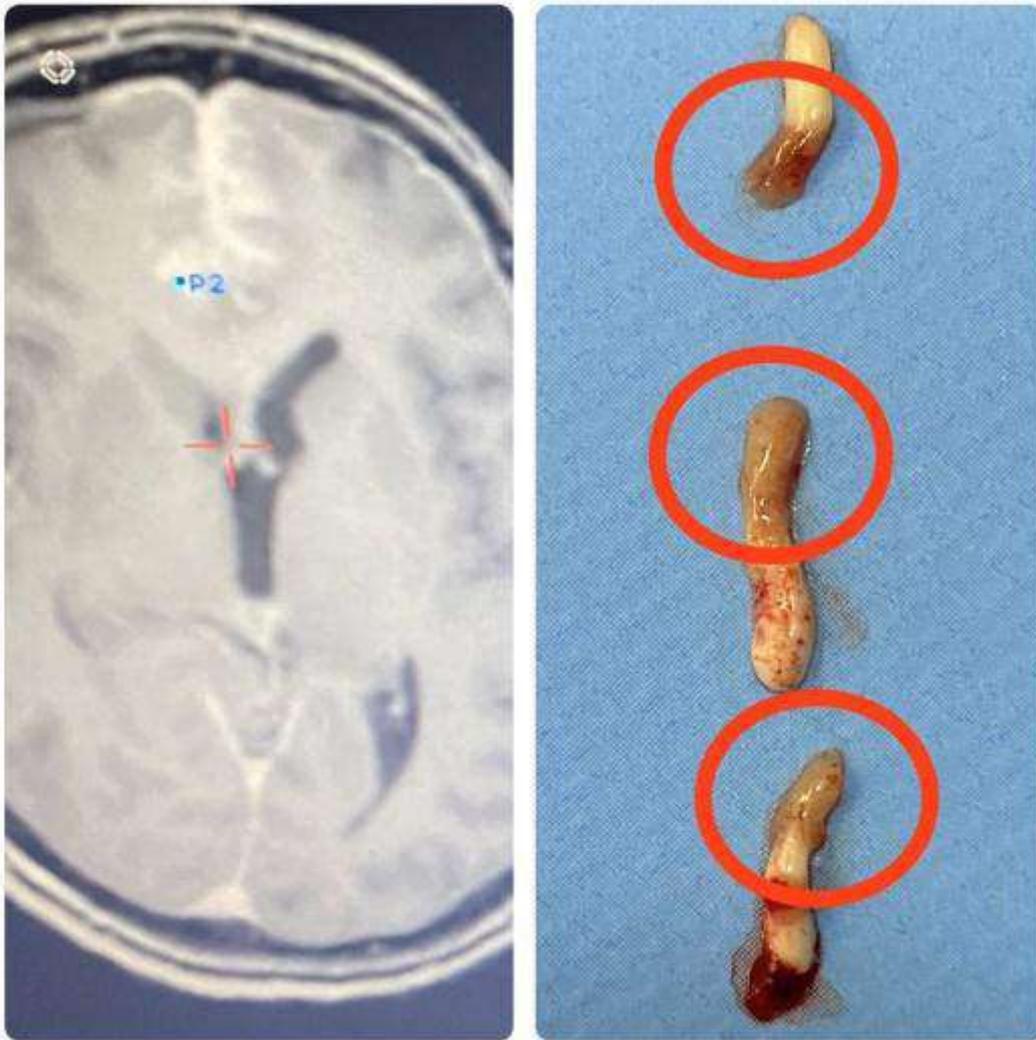



Figura 11: Caso de linfoma do SNC, sendo realizada a biópsia estereotáxica com retirada de fragmentos das lesões periventriculares. Nota-se em destaque em vermelho a diferenciação das lesões em relação ao parênquima cerebral (**A** e **B**).

Fonte: Os autores, 2021.

células do tipo B, sendo os de células T mais raros. Este tipo de neoplasia é mais comum nos idosos e em pacientes imunossuprimidos, sendo responsável por cerca de 6% das neoplasias do SNC[7].

## Quadro clínico

O principal sintoma é a convulsão, seguida de déficits neurológicos focais rapidamente progressivos. Estes sintomas são potencializados em decorrência do característico edema perilesional.

## Diagnóstico

Em uma suspeita de linfoma do SNC, devem-se procurar lesões periventriculares na substância branca pela RM, porém podem ser encontrados acometimentos corticais extensos, edema cerebral, lesões císticas e lesões com captação de contraste. Muitas vezes a realização de biópsia estereotáxica será necessária para confirmar o diagnóstico e orientar o tratamento (Figura 11).

## Tratamento

A maioria dos casos de linfoma pode ser tratada de forma conservadora, exceto quando a lesão ocupa espaço e, consequentemente, necessita de evacuação cirúrgica. Diferentes combinações de quimioterapia e radioterapia têm sido utilizadas. Novos protocolos incluem o uso de metotrexato e anticorpos monoclonais, porém com grande questionamento em relação à passagem destes pela barreira hematoencefálica. O importante, nestes casos, é não iniciar terapia com corticoide até estabelecer o diagnóstico. Muitas vezes, necessita-se de biópsia estereotáxica, pois a lesão pode diminuir de forma significativa o tamanho após o início do corticoide, dificultando o acesso. O prognóstico dos linfomas ainda é considerado desfavorável em uma boa parte dos casos.

# TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS

## Conceitos básicos

Tumores de células germinativas ocorrem principalmente na população pediátrica e, normalmente, originam-se do tecido embrionário, sendo os mais comuns tumores do saco de Yolk, teratoma, teratocarcinoma, carcinoma embrionário e coriocarcinoma. Sua epidemiologia é a favor dos asiáticos, com predisposição ao sexo masculino e constituem 2% dos tumores do SNC[8] .

## Quadro clínico

Germinomas crescem normalmente na região pineal e região supraselar e particularmente em relação com a haste hipofisária. Os sintomas podem ser decorrentes da hidrocefalia obstrutiva pela compressão do aqueduto de Sylvius, distúrbios hormonais, diabetes *insipidus*, insuficiência pituitária, além de distúrbios visuais. Distúrbios hipotalâmicos são muito frequentes nos germinomas, sendo caracterizados por crises gelásticas.

## Diagnóstico

Estes tipos de tumores podem apresentar altos níveis de hormônios no líquor como alfafetoproteína ou beta HCG. É mandatória a realização de RM no corte sagital para avaliação da relação da placa quadrigeminal (Figura 12). A TC de crânio pode avaliar extensão de calcificação. Lesões da região pineal, geralmente, são císticas e os teratomas são extremamente heterogêneos.

Figura 12: Neoplasia da topografia da glândula pineal vista em corte sagital com relação da placa quadrigeminal e aqueduto cerebral.

Fonte: Os autores, 2021.

## Tratamento

Estas neoplasias deverão ser tratadas de forma multidisciplinar, sendo que o mais importante é a aquisição de amostras patológicas obtidas pela estereotaxia ou endoscopia, porém sempre que possível, a ressecção cirúrgica deverá ser realizada. Importante é distinguir entre pineocitoma e pineoblastoma. Se um diagnóstico de germinoma puro for obtido, o tratamento poderá ser preconizado pela quimioterapia. Se o diagnóstico for de células não germinativas, a combinação quimioterapia e radioterapia poderá ser utilizada. Quando for diagnosticada hidrocefalia, a terceiroventriculostomia endoscópica rotineiramente é aplicada, a fim de tratar esta complicação frequente.

# TUMORES DA REGIÃO SELAR

## Conceitos básicos

Tumores da região selar originam-se do próprio tecido da hipófise ou dos remanescentes de seus resíduos ou de estruturas adjacentes. O principal grupo é representado pelos adenomas do lobo anterior da hipófise, seguidos pelos craniofaringeomas. Os meningiomas e metástases também podem acometer a região selar. Muitos destes tumores são ativos do ponto de vista hormonal, sendo secretores de hormônios como prolactina, hormônio do crescimento (GH), hormônio adrenocorticoestimulante (ACTH), hormônio tireoide estimulante (TSH) ou gonadotróficos (LH/FHS). Na grande maioria são benignos, porém existem adenomas anaplásicos e carcinomas, os quais apresentam características agressivas. Os craniofaringeomas surgem dos remanescentes do ducto craniofaríngeo, do epitélio da bolsa de Rathke, sendo frequentemente císticos e localmente invasivos e, na sua imensa maioria, benignos WHO I. Os adenomas aparecem nos adultos jovens e os craniofaringeomas mais em crianças[9].

## Quadro clínico

O quadro clínico depende do hormônio envolvido. Prolactinomas causam infertilidade, amenorreia e galactorreia nas mulheres; já em homens, causa de ginecomastia. Adenomas secretores de GH causam acromegalia nos adultos e gigantismo em crianças e adolescentes. Adenomas secretores de ACTH causam hipercortisolismo levando ao aparecimento de doença de Cushing. Tumores secretantes de hormônios tireoideanos levam ao quadro de hipertireoidismo também causadores de infertilidade. A maioria dos craniofaringeomas causa insuficiência adrenal parcial.

A grande maioria destes tumores causam distúrbios visuais, sendo o mais característico a hemianopsia bitemporal por compressão do quiasma óptico. Hemorragias intratumorais podem acontecer levando a apoplexia pituitária com causa de perda de visão súbita, cefaleia e diabetes *insipidus*. Quando ocorre extensão suprasselar com compressão do terceiro ventrículo, pode ocorrer hidrocefalia, gerando síndrome de hipertensão intracraniana.

## Diagnóstico

O exame de eleição é a RM de sela túrcica (Figura 13), sendo que a TC é útil para avaliar calcificações, especialmente nos craniofaringeomas, os quais se apresentam na maioria das vezes multicísticos e heterogêneos.

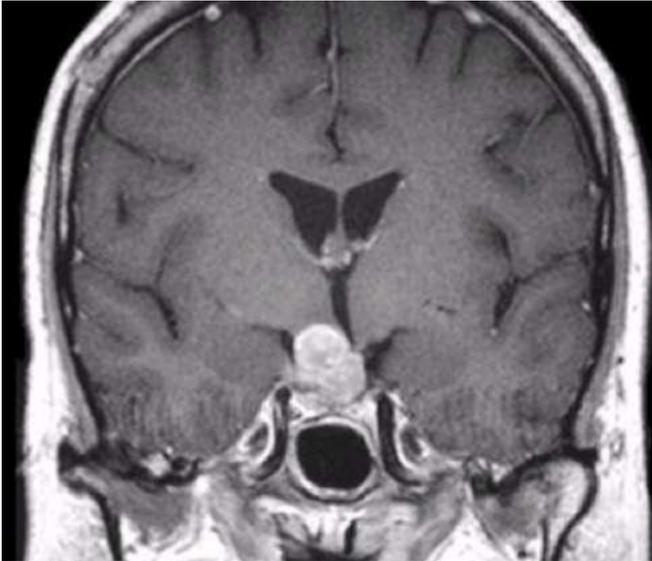



Figura 13: RM de sela túrcica com evidência de adenoma hipofisário.

Fonte: Os autores, 2021.

## Tratamento

Os prolactinomas podem ser tratados com o uso de agonistas dopaminérgicos; os adenomas secretores de GH com antagonistas do receptor de GH; e, os secretores de somatostatina podem ser tratados com cetoconazol. Se mesmo com o tratamento conservador refratário houver sinais de compressão do quiasma com perda visual ou extensão do tumor em regiões adjacentes, o tratamento cirúrgico é preconizado. O acesso transesfenoidal deverá sempre ser considerado. Em tumores com extensões suprasselares ou com grandes envolvimentos de estruturas neurovasculares, o acesso transcraniano deverá ser considerado. A radioterapia com radiocirurgia deverá ser considerada em tumores com extensão para o seio cavernoso. O uso de quimioterapia intratumoral com uso de interferon-β pode ser opção em tratamento de craniofaringeomas císticos em pacientes pediátricos em fase de crescimento.

# METÁSTASES

## Conceitos básicos

Metástases são os tipos mais frequentes de tumores do SNC. Com o aumento da expectativa de vida associado ao maior controle das doenças sistêmicas, a incidência de metástases cerebrais tende a aumentar. São na maioria das vezes disseminadas por via hematogênica. Podem ser únicas ou múltiplas e têm como característica edema adjacente desproporcional ao seu tamanho. São consideradas solitárias quando somente elas são diagnosticadas sem um diagnóstico primário estabelecido. Os focos de metástases mais comuns, em sua ordem de frequência, são: pulmão 45%; mama 20%; melanoma 15%; carcinoma de células renais 10%; carcinoma de cólon 5%; e outros 5%. Em números relativos, com probabilidade de disseminação para o SNC: melanoma é o que mais origina metástases cerebrais 50%, seguido de carcinoma pulmonar 25%, carcinoma de mama 25%, carcinoma de células renais 15% e carcinoma de cólon 5%[10].

## Quadro clínico

Muitas metástases cerebrais são assintomáticas. Podem ser suspeitadas pela presença de cefaleia e parestesia de membros ou como apresentação de síndromes paraneoplásicas em pacientes oncológicos. Dependendo da localização, as metástases podem desenvolver sintomas neurológicos diversos. Na localização frontal, podem se apresentar com alterações comportamentais, alterações visuais, déficits motores ou sensitivos e alterações da fala em hemisfério dominante. As metástases localizadas na região temporal ou perirolândica cursam com crises convulsivas. Frequentemente, as metástases podem se apresentar com hemorragias cerebrais, levando à

síndrome de hipertensão intracraniana.

## Diagnóstico

A RM pode apresentar lesão com captação de contraste e centro necrótico, com edema perilesional, mimetizando o glioblastoma. A multiplicidade é um forte indicador de metástases (Figura 14). A disseminação neoplásica nas meninges, o que indica carcinomatose meníngea, pode ser avaliada pela RM (Figura 15).

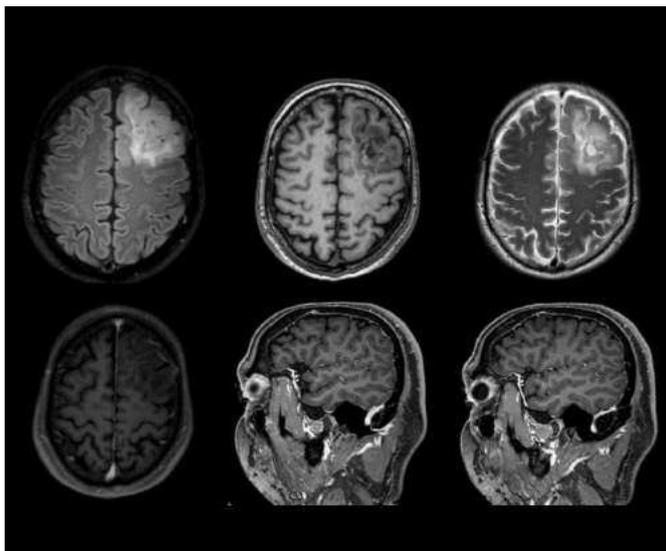



Figura 14: Imagens de RM mostrando uma lesão metastática com captação de contraste, centro necrótico e edema perilesional.

Fonte: Os autores, 2021.

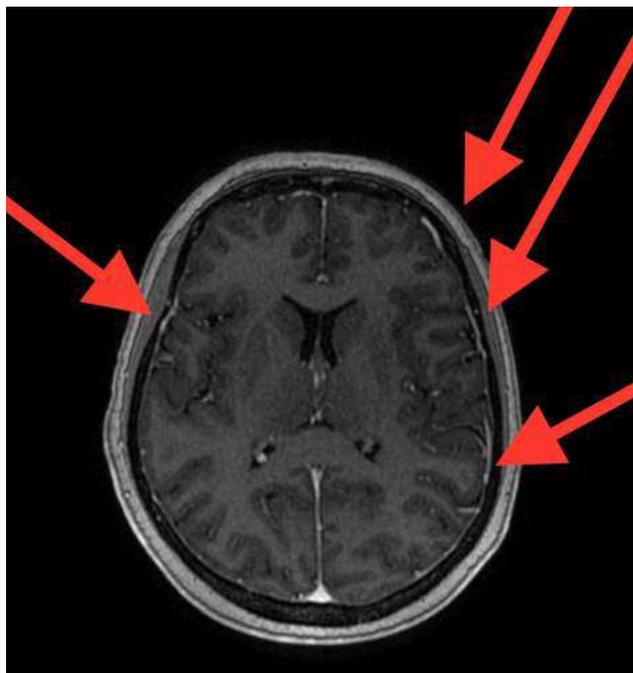



Figura 15: Imagens de RM de crânio de um caso com carcinomatose meníngea. Setas evidenciando pontos de disseminação.

Fonte: Os autores, 2021.

## Tratamento

O tratamento deve ser definido a partir da definição de grupos prognósticos de pacientes favoráveis. Critérios foram definidos por Gaspar *et al.*[11] (*Recursive Partitioning Analysis*, RPA) baseados em 3 parâmetros: idade, controle da doença local e performance pela escala de Karnofsky[12] (KPS, Tabela 3). A classe I inclui pacientes com KPS>70, idade < 65 anos e doença controlada (média de sobrevida 7,1 meses); classe II apresenta pacientes com idade > 65 anos ou doença primária não controlada (média de sobrevida 4,2 meses); e, classe III comporta pacientes com KPS<70 (média de sobrevida 2,3 meses). Assim, os pacientes de classe I são considerados os melhores candidatos para a cirurgia, enquanto os de classe III não são.

| 100% | Sem sinais ou queixas, sem evidência de doença |
|---|---|
| 90% | Mínimos sinais e sintomas, capaz de realizar suas atividades com esforço |
| 80% | Sinais e sintomas maiores, realiza suas atividades com esforço |
| 70% | Cuida de si mesmo, é capaz de trabalhar |
| 60% | Necessita de assistência ocasional, não é capaz de trabalhar |
| 50% | Necessita de assistência considerável e cuidados médicos frequentes |
| 40% | Necessita de cuidados especiais |
| 30% | Extremamente incapacitado, necessita de hospitalização, mas sem iminência de morte |
| 20% | Muito doente, necessita de suporte |
| 10% | Moribundo, morte iminente |

Tabela 3: Escala de performance de Karnofsky.

Fonte: Karnofsky, 1949[12].

## REFERÊNCIAS


1. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. In: Agência Brasil. Oliveira N. Expectativa de vida do brasileiro é de 75,8 anos, diz IBGE. Publicado em 01/12/2017. Disponível em: https://agenciabrasil.ebc.com.br/pesquisa-e-inovacao/noticia/2017-12/expectativa-de-vida-do-brasileiro-e-de-758-anos-diz-ibge.

2. Aguiar PHPA, Ramina R, Veiga JCE, Tella Jr O. Meningiomas - Diagnóstico e tratamento clínico e cirúrgico. Rio de Janeiro: Revinter; 2006.

3. Tahara A, de Santana PA Jr, Calfat Maldaun MV, *et al*. Petroclival meningiomas: surgical management and common complications. J Clin Neurosci. 2009;16(5):655-659.

4. Aguiar PH, Tahara A, Almeida AN, *et al*. Olfactory groove meningiomas: approaches and complications. J Clin Neurosci. 2009;16(9):1168-1173.

5. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, *et al*. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. 2016;131(6):803-820.

6. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1957;20(1):22-39.

7. Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS Lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35(21):2410-2418.

8. Boop FA. Germ cell tumors. J Neurosurg Pediatr. 2010;6(2):123

9. Schwetye KE, Dahiya SM. Sellar Tumors. Surg Pathol Clin. 2020;13(2):305-329.

10. Hatiboglu MA, Akdur K, Sawaya R. Neurosurgical management of patients with brain metastasis. Neurosurg Rev. 2020;43(2):483-495.

11. Gaspar L, Scott C, Rotman M, *et al*. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37(4):745-751.

12. Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM, ed. Evaluation of Chemotherapeutic Agents. New York: Columbia University Press; 1949. p. 196.

# CAPÍTULO 42

# NEOPLASIAS PRIMÁRIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

**Erasmo Barros da Silva Jr**

**Ricardo Ramina**

**Gustavo Simiano Jung**

**Afonso Aragão**

## INTRODUÇÃO

As neoplasias primárias do sistema nervoso central (SNC) compreendem uma vasta miscelânea de tumores classificados por critérios histopatológicos e imuno-histoquímicos. Em 2016, a OMS incorporou informações genotípicas para determinar diagnósticos, sendo um avanço considerável em relação às classificações anteriores[1].

## Epidemiologia e etiologia

Aproximadamente 67% dos tumores do SNC são primários. Os tumores secundários, ou metastáticos, correspondem a 33% dos casos. Segundo dados do INCA de 2020, as neoplasias primárias do SNC estão em décimo quinto lugar em frequência, com incidência de 3-8 casos em homens e 2,6 a 7 em mulheres para cada 100 mil habitantes. Em crianças, são os tumores sólidos mais frequentes e abrangem 20% dos casos, com um pico de incidência do primeiro ao quarto ano de vida[2,3].

A histologia e a localização dos tumores variam conforme o sexo e faixa etária: gliomas acometem homens com mais frequência, enquanto meningiomas acometem mais mulheres. Na população pediátrica, meduloblastomas e astrocitomas pilocíticos são os tumores mais frequentes. Em adultos, 30% dos tumores são infratentoriais; em crianças, 70%[1,3-5].

Diversos grupos celulares podem originar tumores primários do SNC: células da glia, células meningoteliais, células de Schwann, células ganglionares, dentre outros. Algumas síndromes hereditárias e exposição à radiação ionizante podem ser fatores predisponentes para o surgimento de tumores primários do SNC[6].

## Quadro clínico

Cefaleia e convulsões são os principais sintomas vistos em tumores intracranianos, seguidos por sinais focais como alterações motoras, alterações da coordenação ou alterações sensitivas. Os sintomas encontrados são decorrentes do envolvimento de estruturas importantes, como áreas corticais eloquentes, nervos cranianos, tratos, ou por aumento da pressão intracraniana. A instalação tende a ser progressiva, podendo evoluir com agudização por inchaço, perda de complacência ou acidentes cerebrovasculares. A correlação anátomo-clínica é fundamental para o entendimento da sintomatologia.

As neoplasias primárias raquimedulares também terão manifestações clínicas de acordo com a localização. Dor é o sintoma mais encontrado. Meningiomas e schwannomas são os tumores intradurais extramedulares mais frequentes, podendo ser achados incidentais de exames. A sintomatologia será lenta e progressiva e ocorrerá por envolvimento de raízes nervosas ou por rechaço ou infiltração da medula espinhal, ocasionando sinais de liberação piramidal. Lesões intradurais intramedulares, como ependimomas ou astrocitomas, também evoluem com instalação lenta e progressiva dos sintomas[7,8].

## Investigação

A investigação com ressonância magnética (RM) é o método de escolha para formular o diagnóstico e definir a abordagem terapêutica. Não existem sinais patognomônicos para diferenciar tumores primários de secundários; todavia, métodos avançados da RM conseguem refinar as hipóteses e devem ser incorporados ao arsenal de investigação.

A espectroscopia oferece informações químicas dos tecidos e diferencia tumores de outras doenças por evidenciar picos de colina; a perfusão mostra a atividade sanguínea cerebral, também ajudando a refinar o diagnóstico e orientando biópsia.

Outras técnicas como tractografia e RM funcional são aplicadas para estudar a relação de estruturas importantes com o tumor, como por exemplo, o trato corticoespinhal, as vias ópticas, áreas de Broca e Wernicke ou área motora suplementar[9-11].

## Gradação e estadiamento

A graduação histológica dos tumores em quatro graus distintos prediz o comportamento biológico. As lesões grau I, apresentam baixo potencial proliferativo, sendo potencialmente curáveis com remoção cirúrgica. As lesões grau II são infiltrativas, apresentam baixa atividade mitótica e tendem a evoluir com recorrência ou progredir para alto grau. As lesões grau III são tumores malignos infiltrativos, com atipias nucleares, alto índice de mitoses e anaplasia. Por fim, os tumores grau IV são os mais malignos, com necrose, progressão e recorrência rápida e prognóstico fatal[1,6].

Os tumores primários malignos do SNC não se enquadram na classificação TNM (tumor-nódulos linfáticos-metástases), utilizada em estadiamentos de câncer. Isso ocorre porque: 1) o tamanho de um tumor no SNC é de menor relevância que o diagnóstico histopatológico e que a localização; 2) linfonodos não são aplicáveis para o SNC; e 3) metástases, raramente, são aplicáveis, pois é raro que um paciente tenha sobrevida suficiente para desenvolvê-las[12].

## GLIOMAS

Os gliomas são tumores originários da neuroglia e podem ter três origens celulares distintas: astrócitos, oligodendrócitos e células ependimárias. Por conta disso, podem surgir no encéfalo ou na medula espinhal. Representam aproximadamente 33% das neoplasias do SNC e mais de 80% das neoplasias malignas encefálicas[1,10,11].

Os astrocitomas pilocíticos são tumores grau I da OMS, de crescimento lento e progressivo, correspondendo a aproximadamente 5% de todos os gliomas. Possuem ótimo prognóstico, com sobrevida em 10 anos maior que 95% após remoção cirúrgica completa. É o glioma mais comum em crianças, sobretudo em menores de 14 anos de vida e podem ocorrer em adultos jovens. Raramente, ocorrem em pacientes com mais de 50 anos de idade. Na investigação com RM, se apresentam como lesões císticas com nódulo captante no T1, frequentemente na fossa posterior, onde tendem a cursar com hidrocefalia e sinais de hipertensão intracraniana. Astrocitomas pilocíticos das vias ópticas cursam com defeitos visuais. Nestes casos, a cirurgia tem papel de biópsia e o tratamento seguirá com quimioterapia[13].

Os tumores astrocitários difusos ou oligodendrogliomas compreendem neoplasias extremamente heterogêneas em histologia e genética, consequentemente com evoluções e prognósticos distintos. São tumores infiltrativos e complexos devido ao comportamento incerto[14].

Com a classificação de 2016 da OMS, a mutação da enzima isocitrato desidrogenase 1 (IDH1) foi incorporada como um dos principais fatores para classificação e prognóstico dos gliomas de linhagem oligoastrocitária. As lesões IDH1 positivo têm uma melhor resposta ao tratamento e, consequentemente, melhor sobrevida e prognóstico. Os tumores IDH1 negativo possuem evolução mais agressiva, tendendo a progredir mais rapidamente

para graus piores e, invariavelmente, responder melhor ao tratamento[1,15,16].

Os oligodendrogliomas e astrocitomas difusos são os gliomas grau II mais frequentes. São frequentemente supratentoriais, não captantes no T1 e melhor visíveis na sequência FLAIR da RM (Figura 1). Os oligodendrogliomas se diferenciam pela presença de mutação e codeleção nos cromossomos 1p e 19q. Isso é identificável através da análise molecular e se traduz como um melhor prognóstico e uma melhor resposta ao tratamento. Os astrocitomas difusos tendem a ter um comportamento menos favorável que os oligodendrogliomas. Entretanto, todos tendem a evoluir com progressão e dediferenciação para lesões de alto grau e podem apresentar recorrência mesmo após o tratamento. A *gliomatose cerebri* é definida como o acometimento de três ou mais lobos infiltrados pelo tumor e, a partir da classificação da OMS de 2016, passou a ser descrita como um padrão de progressão dos gliomas[17].

As lesões grau III são os astrocitomas anaplásicos ou oligodendrogliomas anaplásicos. São tumores malignos que já se manifestam na investigação como lesões infiltrativas captantes no T1 (Figura 2). Mesmo em caso de remoção cirúrgica completa, o tratamento adjuvante estará indicado, com irradiação do leito operatório e/ou quimioterapia adjuvante. A sobrevida esperada varia de 2 a 5 anos[1,10,14].

Os ependimomas derivam das células ependimárias que revestem os ventrículos e surgem com mais frequência no IV ventrículo. Correspondem a menos de 10% dos tumores primários do SNC. Na população pediátrica, contam como 5% dos tumores primários do SNC, com idade média de diagnóstico aos 5 anos de idade e ocorrendo em 60% dos casos na fossa posterior. Em adultos, 75% dos casos ocorrem no canal ependimário da medula espinhal. A sintomatologia ocorrerá de acordo com a localização[18,19].

Na imagem tendem a realçar com contraste como nódulos captantes bem delimitados. As calcificações, hemorragia ou cistos também pode ser ser vistos. A investigação do neuroeixo com RM e pesquisa de citologia oncótica no líquor deve ser realizada quando se suspeita de ependimomas, visto que, nos ependimomas grau II e III, o envolvimento do espaço subaracnoide pode ocasionar disseminação e/ou envolvimento da medula espinhal (Figura 3). Em casos complexos, pode haver vários tumores com localizações distintas ou lesões gigantes, *holocord*. O tratamento adjuvante com irradiação tem papel fundamental, visto a dificuldade com terapias sistêmicas[1,20].

Dentre outros tipos de ependimomas, destacam-se os subependimomas, que consistem em tumores grau I, indolentes, de crescimento lento, curativos com remoção cirúrgica; e, ependimomas mixopapilares, lesões grau I, encontrados com mais frequência em adultos jovens, de origem no cone medular e no *filum terminalis*, também curativos com remoção cirúrgica completa[1,2,19].

Os glioblastomas são gliomas grau IV, sendo neoplasias malignas muito agressivas e invariavelmente fatais. Possuem um microambiente imunossupressor e heterogêneo, comprometendo a resposta terapêutica. Correspondem a 15% de todos os tumores intracranianos e 65 a 75% dos gliomas. O prognóstico esperado costuma ser de 15 meses de vida, onde pouco mais de 50% estará vivo após dois anos do tratamento. Quanto à expressão de IDH, 90% dos glioblastomas são negativos, ou seja, são tumores que já surgiram como grau IV e denominados de glioblastomas primários. Os IDH positivos ocorrem em 10% dos casos, chamados de glioblastomas secundários por terem origem de linhagens de menor grau. Na RM, se apresentam como tumores captantes no T1, com áreas necróticas, edema adjacente e efeito de massa. Em alguns casos, podem ser multicêntricos, com a presença de áreas captantes à distância[1,21,22]

O tratamento convencional consiste em máxima remoção cirúrgica com preservação funcional seguida do esquema de irradiação com quimioterapia (temozolamida) concomitante e, em

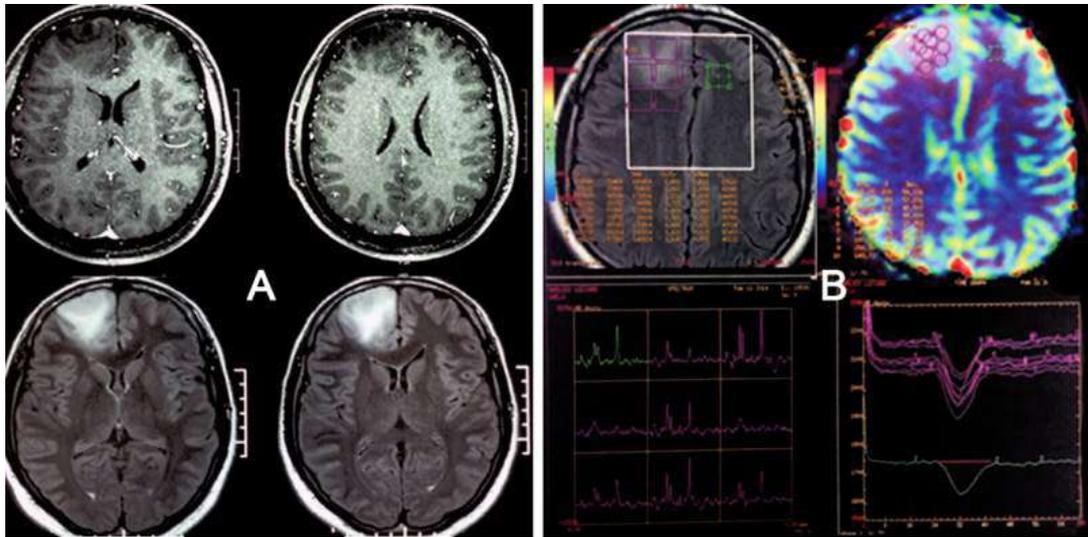



Figura 1: Glioma de baixo grau frontal direito. A. na linha superior, imagens T1 pós-contraste da RM, sem evidenciar captação; na linha inferior, imagens do FLAIR, demonstrando a lesão hiperintensa. B. espectroscopia (coluna esquerda) com inversão do pico de colina e perfusão (coluna direita) fria.

Fonte: Os autores, 2021.

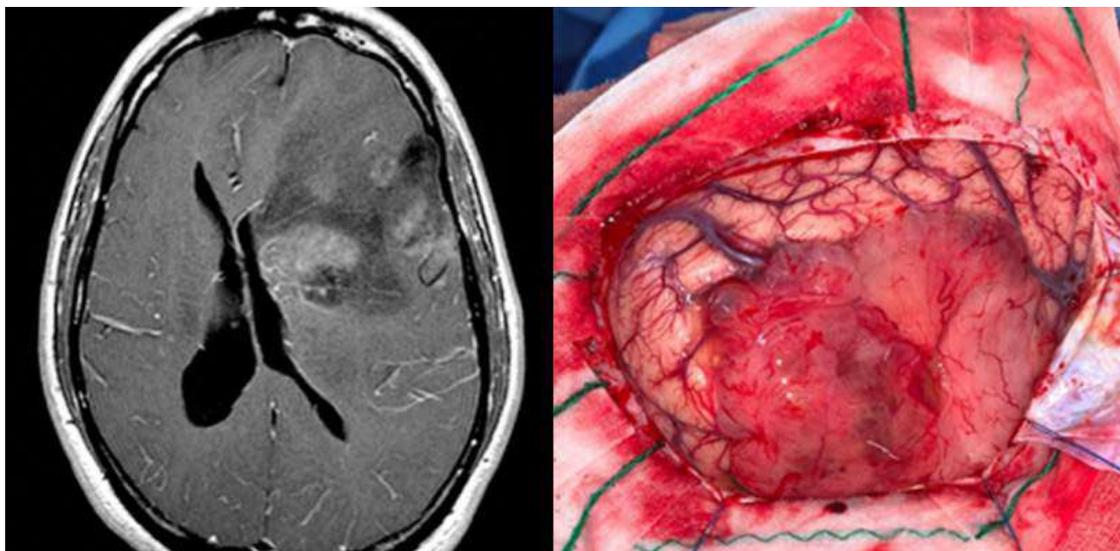



Figura 2: Astrocitoma anaplásico. A. imagem da sequência T1 pós-contraste, evidenciando infiltração tumoral com edema e efeito de massa, realçando na insula e lobo frontal esquerdo. B. imagem transoperatória, após a craniotomia, mostrando a interface entre o tumor e o cérebro normal.

Fonte: Os autores, 2021.

Figura 3: Ependimoma. A. imagem T1 pós-contraste da RM, evidenciando lesão captante com cisto no IV ventrículo; B. aspecto intraoperatório; C. imagem intraoperatória demonstrando fluorescência 5-ALA positiva (tumor em vermelho).

Fonte: Os autores, 2021.

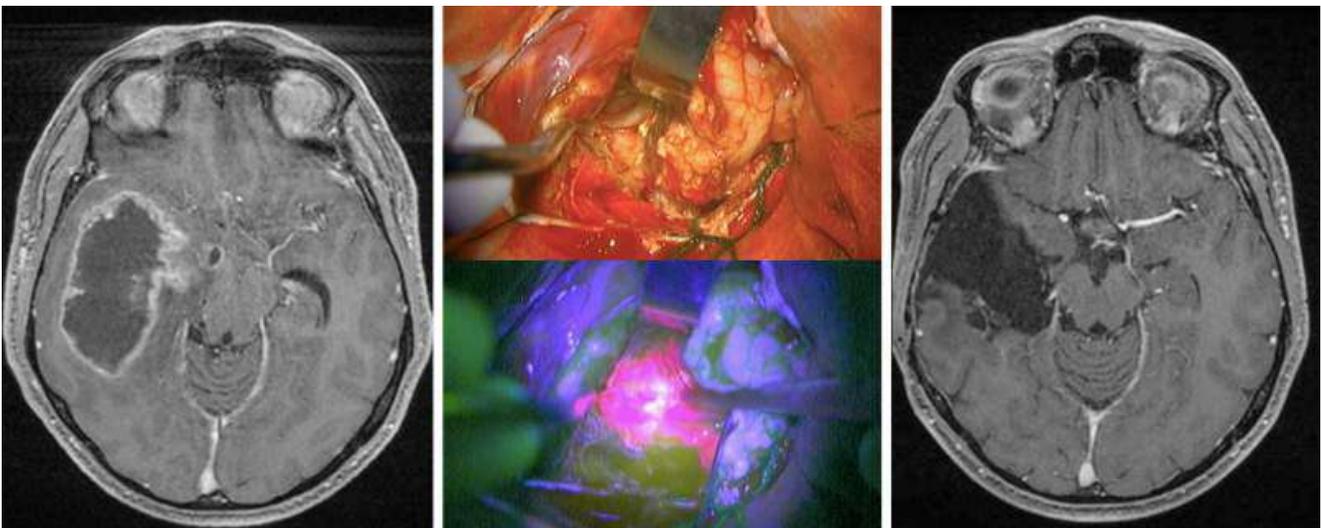



Figura 4: Glioblastoma. A. imagem T1 pós-contraste da RM demonstrando tumor captante com necrose e efeito de massa e hérnia uncal no lobo temporal direito; B. imagem intraoperatória sem (superior) e com (inferior) a fluorescência 5-ALA positiva; C. imagem T1 pós-contraste no pós-operatório imediato, evidenciando remoção máxima da área captante.

Fonte: Os autores, 2021.

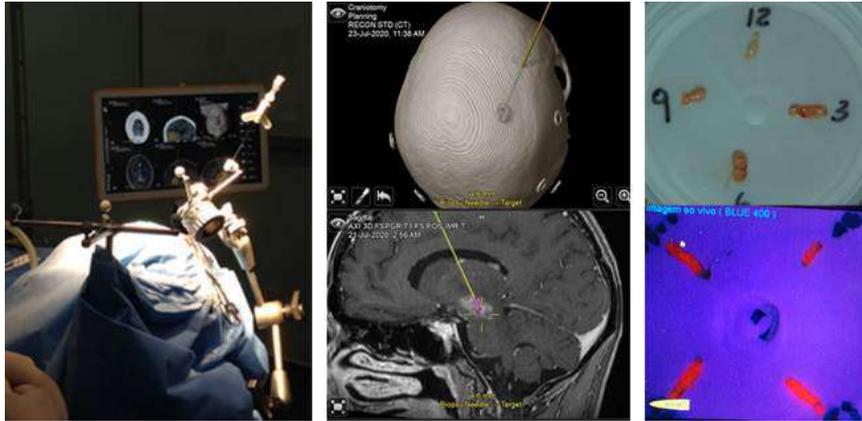



Figura 5: Biópsia estereotáxica com neuronavegação de um glioblastoma no mesencéfalo. A. sistema *frameless* para colocação da agulha; B. imagem da orientação intraoperatória; C. aspecto dos fragmentos para a congelação sem (superior) e com (inferior) fluorescência 5-ALA positiva.

Fonte: Os autores, 2021.

Figura 6: Schwannoma vestibular. À esquerda, imagem T1 pós-contraste da RM demonstrando tumor captante T3 à direita. À direita, desenho do ângulo pontocerebelar com a lesão e sua relação com os nervos cranianos: A. tumor; B. veia petrosa; C. nervos bulbares; D. projeção do bulbo da veia jugular; E. projeção do meato acústico interno com os nervos VII e VIII.

Fonte: Os autores, 2021.

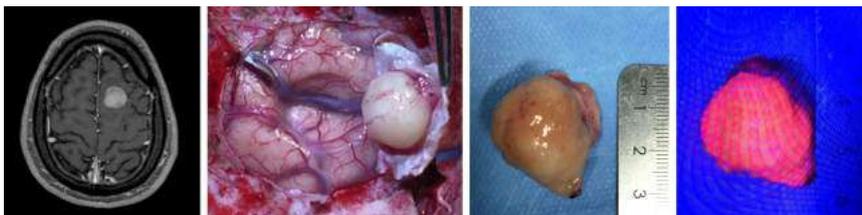



Figura 7: meningioma. A. imagem T1 pós-contraste da RM evidenciando lesão nodular parassagital frontal esquerda; B. intraoperatório com remoção Simpson I; C e D. status do tumor sem e com a fluorescência 5-ALA positivo.

Fonte: Os autores, 2021.

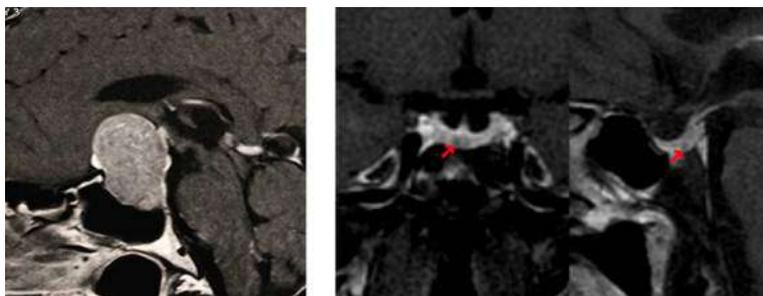



Figura 8: adenoma hipofisário. A. macroadenoma hipofisário, com extensão suprasselar em um corte T1 sagital; B e C. microadenoma hipofisário, visível apenas em sequência dinâmica (identificado pela seta vermelha, hipointenso em relação ao parênquima hipofisário).

Fonte: Os autores, 2021.

seguida, temozolamida por 6 meses. Para o arsenal intraoperatório existem diversas ferramentas empregadas para otimizar a citorredução: RM intraoperatória, fluorescência com 5-ALA, cirurgia acordado, patologia intraoperatória, biópsias seriadas (Figuras 4 e 5). Visto a dificuldade em se identificar limites entre cérebro normal e tecido infiltrado na cirurgia dos gliomas, tais técnicas orientam melhor a remoção, tornando a primeira etapa do tratamento mais segura.

Além do IDH1, o outro marcador molecular importante para os glioblastomas é a metilguanina-metiltransferase (MGMT), uma enzima de reparo molecular capaz de remover uma metilação. Os tumores MGMT positivos tendem a ter uma melhor resposta ao tratamento sistêmico com a temozolamida, um agente alquilante. A recidiva dos glioblastomas ocorre nas margens do leito operatório em 90% dos casos. Não existem consensos claros quanto ao retratamento. Se o paciente tiver condições clínicas, a reoperação pode ser considerada, assim como reirradiação. O bevacizumabe tem sido utilizado como terapia sistêmica na recorrência da doença[23-25].

## MEDULOBLASTOMAS

Os meduloblastomas são tumores neuroepitelioides embrionários de origem cerebelar ou do dorso do tronco encefálico, de apresentação mais comum em crianças. Classificam-se como tumores grau IV da OMS, sendo o tipo de tumor embrionário mais comum e a neoplasia maligna mais frequente na infância.

Aproximadamente um quarto dos meduloblastomas ocorre em adultos, onde menos de 1% dos tumores intracranianos são meduloblastomas. Por crescerem dentro do IV ventrículo, cursam com efeito de massa e bloqueio do fluxo liquórico, ocasionando hidrocefalia obstrutiva com cefaleia e vômitos de instalação progressiva. Sintomas cerebelares como ataxia ou instabilidade são comuns[1,26].

Na suspeita de um meduloblastoma, a investigação de todo o neuroeixo com RM e pesquisa de células neoplásicas no líquor são fundamentais para estadiamento[7,26].

Com a classificação de 2016 da OMS, os perfis moleculares dos meduloblastomas foram adicionados aos achados imunohistoquímicos, dividindo-os em quatro grupos com características e prognósticos distintos. O grupo 1 WNT-ativado corresponde a aproximadamente 10% dos casos, possui histologia clássica, baixo risco e melhor prognóstico. O grupo 2 SHH-ativado compreende 30% dos casos, possui histologia clássica ou desmoplásico/nodular, tendo prognóstico bom em crianças e sendo mais grave em adultos. Tumores não-WNT/não-SHH dos grupos 3 e 4 correspondem a 20% e 40% dos meduloblastomas, respectivamente. São variantes provisórias, ainda não tão bem diferenciadas como os grupos 1 e 2, e possuem pior prognóstico e maior risco de metástase para o neuroeixo[1].

A remoção cirúrgica do tumor seguida de tratamento adjuvante com radioterapia do neuroeixo e quimioterapia é o tratamento preconizado para crianças maiores e adultos. Em crianças menores de 3 anos de idade ou em pacientes com ótima condição clínica, o transplante de medula autólogo pode ser considerado, dispensando a irradiação. Apesar das terapias disponíveis permitirem uma sobrevida maior que 80% após 5 anos, seus efeitos colaterais podem ocasionar complicações tardias como distúrbios cognitivos ou doenças endocrinológicas[2,9,10].

## SCHWANNOMA VESTIBULAR

Schwannomas são tumores de origem nas células de Schwann da bainha nervosa periférica. São benignos e de crescimento lento (grau I da OMS). Podem surgir na periferia, intraespinhal ou intracraniano. As raízes dorsais (sensoriais) são mais frequentemente afetadas do que motoras.

De 5 a 10% de todos os tumores intracranianos são schwannomas, ocorrendo predominantemente entre a 3ª e a 6ª década de vida. Os schwannomas

vestibulares, também conhecidos como neurinomas do acústico, são os tumores da bainha neuronal mais frequentes. Representam aproximadamente 6 a 8% de todos os tumores intracranianos primários, sendo originários das células de Schwann da bainha de mielina de um dos nervos vestibulares, no interior do meato acústico interno. Corresponde a aproximadamente 80% dos tumores do ângulo pontocerebelar. Schwannomas bilaterais ocorrem em 4 a 5% dos casos e são encontrados em portadores de neurofibromatose tipo 2[27,28].

Perda auditiva unilateral progressiva constitui a apresentação clínica mais frequente. *Tinnitus* unilateral ou sintomas vestibulares como desequilíbrio e tonturas de instalação progressiva também podem ocorrer. O diagnóstico é feito através de RM. A TC tem utilidade para avaliar a parte petrosa do temporal, labirinto e o meato acústico interno. A audiometria é utilizada para analisar se o paciente ainda possui alguma audição útil.

O sistema de gradação de Hannover classifica os schwannomas vestibulares em relação a suas dimensões dentro do ângulo pontocerebelar e é amplamente usado na Neurocirurgia, principalmente nos serviços de base do crânio:

- T1: tumor exclusivamente intrameatal;
- T2: tumor intrameatal com pequeno componente extrametatal;
- T3a: tumor preenchendo a cisterna do ângulo pontocerebelar;
- T3b: tumor tocando o tronco encefálico, sem rechaço;
- T4a: tumor com compressão do tronco encefálico; e
- T4b: tumor com compressão do tronco encefálico e rechaço do IV ventrículo, frequentemente causando hidrocefalia.

A remoção cirúrgica é um tratamento curativo e é a principal modalidade de tratamento[29-31]. Três abordagens cirúrgicas são utilizadas no tratamento do schwannoma vestibular. O acesso transmastoideo translabiritino é utilizado principalmente por otologistas, quando não se intenciona preservar a audição, em casos de tumores maiores que 2,5cm. O acesso pela fossa média é extradural e permite uma exposição da porção lateral do meato acústico interno. Esta abordagem é quase exclusivamente utilizada em casos de tumores restritos ao interior do meato acústico interno. O acesso retrossigmoideo pode ser indicado para tumores de todos os formatos e é o acesso de escolha da maioria dos neurocirurgiões. Permite ampla exposição do ângulo pontocerebelar, broqueamento do meato acústico interno e preservação dos nervos facial e coclear, quando possível (Figura 6).

A radiocirurgia também tem sido uma opção não invasiva e eficaz para controle a longo prazo do tumor, sobretudo em pacientes sem condições clínicas[32].

## MENINGIOMAS

Os meningiomas são tumores formados a partir das células meningoteliais (aracnoide), predominantemente benignos (grau I da OMS), de crescimento lento e potencialmente curável com remoção cirúrgica[1,33]. Podem ter ocorrência tanto intracraniana como espinhal, causando sintomas por compressão das estruturas neurovasculares adjacentes.

Aproximadamente 37% dos tumores cerebrais primários são meningiomas. Em mais de 90% dos casos, são tumores solitários. Há uma ocorrência duas vezes maior em mulheres do que em homens, devido ao envolvimento de receptores de estrogênio e progesterona. Estima-se de que 20 a 25% dos meningiomas sejam grau II (atípicos) da OMS e 1 a 6% sejam grau III (anaplásicos), aumentando significativamente as chances de recorrência da doença após tratamento.

Os locais de surgimento são: na foice do cérebro ou parassagital (20 a 25%), na convexidade (19 a 35%), na asa esfenoidal (17 a 20%), na fossa

posterior (13%), intraventricular (5%) e no tubérculo selar e goteira olfatória (3 a 10%)[7,33].

Sintomas como cefaleia ou convulsões são comuns, porém inespecíficos. Sinais localizatórios, como hemiparesia, alterações do estado mental ou déficit de nervos cranianos ocorrem de acordo com o local da lesão e efeito de massa adjacente[2,8,9].

O diagnóstico de meningiomas é feito idealmente por RM, sendo encontrados como achados de exame em casos assintomáticos. Lesões pequenas, na convexidade, sem contato com o cérebro, costumam ser observadas, sem necessidade imediata de tratamento. A presença de uma cauda dural reforça o diagnóstico. A hiperostose também é uma alteração radiológica característica, principalmente em lesões *en plaque*. Exames adicionais como angiorressonância ou angiografia digital são importantes para determinar o envolvimento da circulação arterial ou de seios venosos, propiciando o planejamento do tratamento[33,34].

A remoção cirúrgica consiste na principal modalidade de tratamento dos meningiomas (Figura 7), sendo potencialmente curativa quando o tumor é removido inteiro, junto com a dura-máter onde está implantado. Entretanto, de acordo com a localização e com o envolvimento de estruturas neurovasculares, a cirurgia será desafiadora – principalmente em meningiomas da base do crânio, como os petroclivais; ou em meningiomas com grande envolvimento de seios venosos[35-37].

A classificação de Simpson foi descrita em 1957 e é utilizada até os dias atuais para designar o grau de remoção cirúrgica e as chances de recorrência tumoral. Outros fatores como índice proliferativo (Ki67, MIB-1) também são de grande valor, sobretudo em lesões de grau II ou III[7].

- Simpson grau I: remoção completa do tumor com remoção da dura-máter e de osso subjacente; 9% de recorrência sintomática após 10 anos;
- Simpson grau II: remoção completa do tumor e coagulação da base de implantação dural; 19% de recorrência sintomática após 10 anos;
- Simpson grau III: remoção completa do tumor sem coagulação ou remoção da dura-máter; 29% de recorrência sintomática após 10 anos;
- Simpson grau IV: ressecção subtotal do tumor; 44% de recorrência sintomática em até 10 anos; e
- Simpson grau V: descompressão ou biópsia.

A radiocirurgia é uma opção de tratamento à cirurgia que tem se desenvolvido continuamente nas últimas décadas. A indicação mais frequente tem sido em pacientes idosos ou sem condição cirúrgica.

A irradiação do leito operatório tem sido aplicada em casos de tumores grau II ou grau III, para prevenir a recorrência; ou quando ocorre a recidiva em regiões onde a remoção cirúrgica é impossibilitada pelo envolvimento completo de estruturas importantes. Os tratamentos adjuvantes sistêmicos, como hormonioterapia ou quimioterapia foram tentados sem real valor terapêutico até o presente momento[33,34].

## ADENOMAS HIPOFISÁRIOS

Os tumores selares incluem uma miscelânea de doenças, como adenomas pituitários, craniofaringiomas e cistos da bolsa de Rathke. Meningiomas e germinomas são menos frequentes. Existem considerações exclusivas para diagnóstico de definição terapêutica para cada uma dessas entidades[1].

Os adenomas hipofisários são os tumores mais frequentes na região selar em adultos e são a principal causa de hipopituitarismo. Apesar de serem predominantemente benignos, aproximadamente 35% dos adenomas podem ser infiltrativos, comprometendo estruturas adjacentes como o seio cavernoso, carótida e quiasma óptico. Compreendem

aproximadamente 10% das neoplasias primárias intracranianas. Podem prevalecer em uma a cada 6 pessoas da população geral por serem achados frequentes de imagem sem relevância clínica (incidentalomas) e sem necessidade de intervenção terapêutica.

Os adenomas podem ser divididos quanto a suas dimensões: menor que 10 mm são considerados microadenomas e são mais frequentes; maior ou igual que 10 mm são macroadenomas e podem causar sintomas visuais (hemianopsia heterônima) por compressão do quiasma óptico. A avaliação com sequências dinâmicas da RM para a hipófise é importante para diferenciar a glândula do tumor, sobretudo em microadenomas. Há um atraso da lesão em relação à hipófise na captação do contraste (Figura 8).

Quanto ao funcionamento hormonal, os adenomas podem ser classificados em não-secretores ou secretores. Os não-secretores tendem a ser assintomáticos, salvo quando possuem dimensões grandes o suficiente para causar compressão quiasmática. Dentre os secretores, os prolactinomas constituem cerca de 40% dos adenomas hipofisários e são dez vezes mais frequentes em mulheres do que em homens, com maior incidência nas segunda e terceira décadas de vida. Os secretores do hormônio do crescimento (GH) e de ACTH são menos frequentes e respondem, respectivamente, por 3 e 5% dos adenomas hipofisários. O adenoma secretor de GH é a principal causa de acromegalia, ocasionando fácies acromegálica e aumento das extremidades, entre outros achados clínicos característicos; já o secretor de ACTH causa a doença de Cushing, identificável pela fácies cushingoide.

Enquanto os prolactinomas podem ser tratados com medicamentos inibidores como a carbergolina ou a bromocriptina, os secretores de GH e ACTH tendem a depender de cirurgia. A irradiação é utilizada como terapêutica em lesões infiltrativas, irresecáveis e/ou recidivadas. Dentre as abordagens cirúrgicas, a cirurgia endoscópica transnasal transesfenoidal é indicada para a maioria dos tumores operáveis, sendo os acessos transcranianos reservados para lesões volumosas com infiltração ou extensão para ou retrosselar[7,8].

## CRANIOFARINGIOMAS

Craniofaringiomas são tumores de comportamento histologicamente benigno, parcialmente císticos. Têm origem presumível de remanescentes embrionários da bolsa de Rathke e constituem 1,2 a 4,6% de todos os tumores intracranianos. Correspondem a 5 a 11% dos tumores intracranianos em crianças de 5 a 14 anos, sendo as neoplasias não-neuroepitelial mais comuns nesta faixa etária. Também podem acometer idosos[1,38].

Geralmente os craniofaringiomas se localizam na cisterna suprasselar e causarão sintomas inespecíficos como perda visual (visto em 62 a 84% dos pacientes, sobretudo adultos) e alterações endocrinológicas (visto em 52 a 87% dos pacientes, sobretudo crianças). Cerca de 17% das crianças e 30% dos adultos podem evoluir com diabetes insípido e aproximadamente metade dos pacientes podem apresentar alterações cognitivas ou de personalidade. Apesar de ser uma lesão grau I da OMS, seu tratamento é extremamente complexo e desafiador, face às altas taxas de recidiva e de complicações a longo prazo.

Nas imagens T1 pós-contraste da RM, a porção cística do craniofaringioma é isointensa, com realce anelar, enquanto a porção sólida é hiperintensa. A TC é importante para avaliar calcificações.

O tratamento cirúrgico consiste em remoção transcraniana ou endoscópica transnasal transesfenoidal, de acordo com as dimensões e localização da lesão. Quando o componente cístico é predominante, a colocação de um reservatório de Ommaya pode se realizada para infusão intracística de agentes quimioterápicos, como a bleomicina.

A irradiação tem papel importante no tratamento dos craniofaringiomas em casos de remoção parcial ou recorrência. A terapia sistêmica

com quimioterápicos adjuvantes pode ter valor em casos mais agressivos[7,39,40].

## TUMORES DA PINEAL

Os tumores da região pineal são responsáveis por aproximadamente 1% de todas as neoplasias cerebrais. Acometem principalmente crianças (onde correspondem entre 3 a 8% dos tumores intracranianos) ou adultos com menos de 40 anos. Podem ser de um único tipo ou um misto entre tipos distintos. Em 27% dos casos se originam do parênquima da pineal[1,7].

A graduação dos tumores da pineal varia conforme o tipo. A sintomatologia se manifesta à proporção em que crescem e causam efeito de massa local, pressionando a lâmina quadrigeminal ou obstruindo o aqueduto do mesencéfalo e cursando com hidrocefalia. Cefaleia e vômitos e/ou alterações da motricidade ocular são os quadros clínicos mais frequentes. Além das imagens de RM, a análise do líquor para dosagem da fosfatase alcalina placentária e da gonadotrofina coriônica humana (HCG) fazem parte da rotina diagnóstica.

Entre os tumores encontrados na pineal estão:

O **germinoma** de pineal a lesão mais comum, representando mais de 50% dos tumores de pineal e a aproximadamente 80% dos tumores intracranianos de células germinativas. Acomete principalmente pacientes com menos de 20 anos de idade. Possui origem de células germinativas primordiais totipotentes, sendo análogo aos tumores germinativos gonadais. Na RM, se apresenta como um tumor de captação heterogênea. A elevação da fosfatase alcalina placentária e do HCG liquóricos é diagnóstica. A irradiação consiste na principal modalidade terapêutica, com boa resposta e sobrevida.

O pineocitoma é um tumor grau I da OMS e possui crescimento lento, ocorrendo preferencialmente em adultos, mas podendo surgir em qualquer faixa etária. Entre 17 e 30% dos tumores da pineal são pineocitomas. Aparecem na RM como lesões fortemente captantes em T1. A remoção cirúrgica é o tratamento de escolha e o prognóstico é bom.

O pineoblastoma consiste em uma lesão maligna, grau IV da OMS, contando como 35% dos tumores da pineal. Pode acometer em qualquer idade, com predileção para menores de 20 anos de idade. Na RM, se apresenta como massas multilobuladas na pineal, invadindo estruturas adjacentes, incluindo teto do mesencéfalo, tálamo e esplênio do corpo caloso. Inchaço e/ou cistos necróticos podem ser observados. A captação de contraste em T1 pode ser heterogênea.

Entre 14 e 22% dos tumores da pineal podem ser gliomas. A maioria destes casos são astrocitomas pilocíticos[41,42].

## REFERÊNCIAS


1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, *et al* (Eds). Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. WHO; 2016.

2. Kaye AH, Laws ER (Eds). Brain Tumors. 3th ed. Elsevier; 2014.

3. QT Ostrom, Gittleman MPHH, Truitt MSG, *et al*. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. Neuro-Oncology. 2018;20(4):iv1-iv86.

4. Arora RS, Alston RD, Eden TOB, *et al*. Age–incidence patterns of primary CNS tumors in children, adolescents, and adults in England. Neuro-Oncology. 2009;11(4):403-413.

5. Desandes E, Guissou S, Chastagner P, Lacour B. Incidence and survival of children with central nervous system primitive tumors in the French National Registry of Childhood Solid Tumors. Neuro Oncol. 2014;16(7):975-983.

6. Lantos PL, Louis DN, Rosenblun MK, Kleihues P. Tumours of the nervous system. In: Graham DI, Lantos PL (eds). Greenfield's neuropathology. 9th ed. New York: Arnold Publishers. 2015.

7. Greenberg MS. Manual de Neurocirurgia. 9 ed. Thieme; 2019.

8. Kaye AH. Essential Neurosurgery. 4th ed. Malden: Blackwell; 2006.

9. Winn R. Youmans and Winn Neurological Surgery. 7th ed. Elsevier; 2016.

10. Berstein M, Berger MS. Neuro-Oncology: The Essentials. 3th ed. Thieme; 2015.

11. Hinojosa AQ, Raza SM. Controversies in Neuro-Oncology Best Evidence Medicine for Brain Tumor Surgery. Thieme; 2014.

12. Nabors LB, Portnow J, Ammirati M, *et al*. Central Nervous System Cancers. National Comprehensive Cancer Network. disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf. Versão 2.2019. 16.09.2019.

13. Tihan T, Ersen A, Qaddoumi I, *et al*. Pathologic characteristics of pediatric intracranial pilocytic astrocytomas and their impact on outcome in 3 countries: a multi-institutional study. Am J Surg Pathol. 2012;36(1):43-55.

14. Raizer, J, Parsa, A. Current Understanding and Treatment of Gliomas. Springer. 2015.

15. Yan H, Parsons DW, Jin G, *et al*. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. N Engl J Med. 2009;360(8):765-773.

16. Picca A, Berzero G, Di Stefano AL, Sanson M. The clinical use of IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. Expert Rev Mol Diagn. 2018;18(12):1041-1051.

17. Duffau H. Diffuse Low-Grade Gliomas in Adults. 2 edição. Springer; 2017.

18. Maksoud YA, Hahn YS, Engelhard HH. Intracranial ependymoma. Neurosurg Focus. 2002;13(3):e4.

19. Hübner JM, Kool M, Pfister SM, Pajtler KW. Epidemiology, molecular classification and WHO grading of ependymoma. J Neurosurg Sci. 2018;62(1):46-50.

20. Leeper H, Felicella MM, Walbert T. Recent Advances in the Classification and Treatment of Ependymomas. Curr Treat Options Oncol. 2017;18(9):55.

21. Wirsching HG, Galanis E, Weller M. Glioblastoma. Handb Clin Neurol. 2016;134:381-97.

22. Weller M, Felsberg J, Hartmann C, *et al*. Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. J Clin Oncol. 2009;27(34):5743-5750.

23. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, *et al*. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):987-996.

24. Oberheim Bush NA, Hervey-Jumper SL, Berger MS. Management of Glioblastoma, Present and Future. World Neurosurg. 2019;131:328-338.

25. Brown TJ, Brennan MC, Li M, *et al*. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2016;2(11):1460-1469.

26. Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma. J Child Neurol. 2016;31(12):1341-1353.

27. Cardoso AC, Fernandes YB, Ramina R, Borges G. Acoustic neuroma (vestibular schwannoma): surgical results on 240 patients operated on dorsal decubitus position. Arq Neuropsiquiatr. 2007;65(3A):605-609.

28. Veronezi RJ, Fernandes YB, Borges G, Ramina R. Long-term facial nerve clinical evaluation following vestibular schwannoma surgery. Arq Neuropsiquiatr. 2008;66(2A):194-198.

29. Koerbel A, Gharabaghi A, Safavi-Abbasi S, Tatagiba M, Samii M. Evolution of vestibular schwannoma surgery: the long journey to current success. Neurosurg Focus. 2005;18(4):e10.

30. Matthies C, Samii M. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): clinical presentation. Neurosurgery. 1997;40(1):1-9.

31. Gharabaghi A, Samii A, Koerbel A, Rosahl SK, Tatagiba M, Samii M. Preservation of function in vestibular schwannoma surgery. Neurosurgery. 2007;60(2):ONS124-7.

32. Persson O, Bartek J Jr, Shalom NB, Wangerid T, Jakola AS, Förander P. Stereotactic radiosurgery vs. fractionated radiotherapy for tumor control in vestibular schwannoma patients: a systematic review. Acta Neurochir. 2017;159(6):1013-1021.

33. Aguiar PHP, Ramina R, Veiga JCE, Junior OT. Meningiomas: Diagnóstico e Tratamento Clínico e Cirúrgico - Aspectos Atuais. 1º ed. Thieme; 2006.

34. Pamir MN, Black PM, Fahlbusch R. Meningiomas. 1º ed. Elsevier; 2010.

35. Ramina R, Neto MC, Fernandes YB, Aguiar PH, de Meneses MS, Torres LF. Meningiomas of the jugular foramen. Neurosurg Rev. 2006;29(1):55-60.

36. Pires de Aguiar PH, Aires R, Maldaun MV, *et al*. Is sagittal sinus resection in falcine meningiomas a factor of bad surgical outcome? Surg Neurol Int. 2010;1:64.

37. da Silva EB Jr, Leal AG, Milano JB, da Silva LF Jr, Clemente RS, Ramina R. Image-guided surgical planning using anatomical landmarks in the retrosigmoid approach. Acta Neurochir (Wien). 2010;152(5):905-910.

38. Torres LF, Reis Filho JS, Netto MR, *et al* Craniofaringiomas. Achados clínicos, epidemiológicos e anatomopatológicos de 25 casos. Arq Neuropsiquiatr. 1999;57(2A):255-260.

39. Chakrabarti I, Amar AP, Couldwell W, Weiss MH. Long-term neurological, visual, and endocrine outcomes following transnasal resection of craniopharyngioma. J Neurosurg. 2005;102(4):650-657.

40. Ohmori K, Collins J, Fukushima T. Craniopharyngiomas in children. Pediatr Neurosurg. 2007;43(4):265-278.

41. Sonabend AM, Bowden S, Bruce JN. Microsurgical resection of pineal region tumors. J Neurooncol. 2016;130(2):351-366.

42. Frappaz D, Conter CF, Szathmari A, Valsijevic A, Mottolese C. The management of pineal tumors as a model for a multidisciplinary approach in neuro-oncology. Neurochirurgie. 2015;61(2-3):208-211.

# CAPÍTULO 43

# TUMORES DE BASE DO CRÂNIO

**Paulo Henrique Pires de Aguiar**

**Pedro Henrique Simm Pires de Aguiar**

**Giovanna Zambo Galafassi**

**Roberto Alexandre Dezena**

**Saleem Abdulrauf**

## INTRODUÇÃO

Os tumores de base do crânio podem causar sintomas importantes de compressão de nervos cranianos, tronco cerebral e envolvimento de artérias, seios venosos e veias[1,2]. Normalmente, têm crescimento lento, e o paciente desenvolverá sintomas na maioria das vezes com um volume crescente. As opções de tratamento são cirurgia por microscopia ou endoscopia, radiocirurgia, radioterapia estereotáxica fracionada e, em casos de tumores malignos invasivos, quimioterapia precedida de biópsia ou cirurgia. Constituem, em nossa série, 20% dos tumores intracranianos, sendo os malignos aqueles que acometem os mais idosos. Os meningiomas e schwannomas acometem mais o sexo feminino por fatores hormonais. A incidência destes tumores é maior em mulheres e entre 40 e 60 anos.

Os tumores dividem-se em tumores dos seios paranasais, andar anterior da base do crânio, fossa média, fossa posterior e transição cervicocraniana.

As áreas da base do crânio envolvidas são: seios etmoidais, frontais e esfenoidais; e as outras áreas anatômicas; a região selar e parasselar; fossa média e asa esfenoidal; seio cavernoso; cavo de Meckel; apex petroso; região petroclival; clivus; odontoide; forame jugular; e, forame magno.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico deve ser feito com exame clínico neurológico aprimorado, quando os nervos intracranianos devem ser examinados. As funções motoras e sensoriais dependem do grau de compressão do tronco cerebral pelo tumor[2-6]. Dependendo da porção da artéria carótida, sintomas de isquemia podem ser proeminentes com tumores na região vidiana, na porção petrosa do osso temporal, parasselar, no gânglio de Gasser e regiões parasselar e suprasselar[7] (Figura 1).

A ressonância magnética (RM) deve ser o exame de eleição, principalmente imagens em T1, com e sem contraste, e a tomografia computadorizada (TC) para as estruturas ósseas da base do crânio (Figura 1)[8-10].

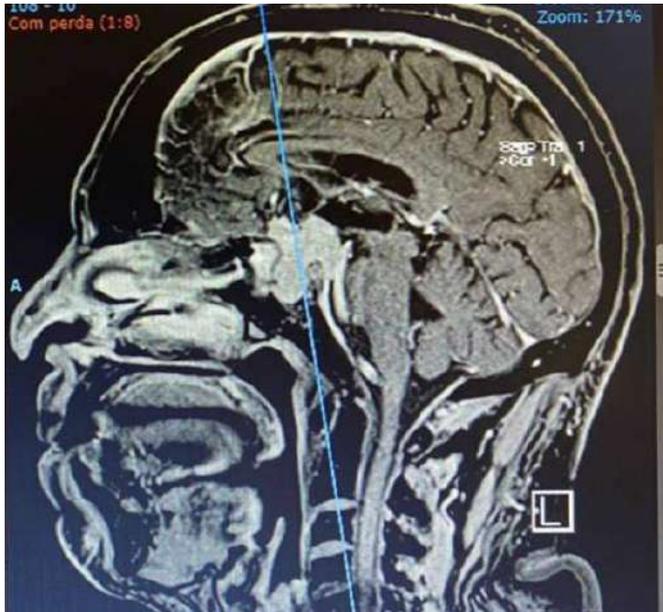



Figura 1: Meningioma do tubérculo selar, visto na RM (T1).

Fonte: Os autores, 2021.

A angioRM pode ser um bom exame para avaliar a relação dos tumores com os seios venosos, porém quando se trata de artérias, nutrição do tumor ou envolvimento do tumor, a angiografia digital com reconstrução em 3D com cortes helicoidais pode fornecer a relação do tumor com as artérias e auxiliar a planejar os acessos cirúrgicos[9].

Para tumores com compressão do nervo óptico, a campimetria deve ser um exame de rotina e, para lesão dos nervos coclear e vestibulares, a audiometria e nistagmografia podem ser úteis.

O potencial evocado, muitas vezes, pode ser usado em compressão dos tumores, principalmente, no forame magno[4-6,10-12].

## ANATOMIA ENVOLVIDA

O andar anterior tem as órbitas como limites laterais e as clinoides e asa esfenoidal como limites posteriores e laterais. A lâmina cribiforme fica entre as duas órbitas e, sem dúvida, essa região (conhecida como goteira olfativa) é irrigada pelas artérias etmoidais, que muitas vezes são usadas no pré-operatório como vias arteriais para embolização com partículas, principalmente em meningiomas gigantes de goteira olfativa[13-15].

A fossa média tem como limite medial a região selar e alguns *landmarks* são substanciais, como o grande nervo petroso superficial (GNPS), artéria meningeia média, eminência arqueada e porção lateral de V3, onde conseguimos delimitar o triângulo póstero-lateral Glassock e o triângulo póstero-medial de Kawase[1,12]. O seio cavernoso é uma estrutura vascular venosa, onde temos a artéria carótida e o IV nervo; no seu teto, temos o triângulo oculomotor[10,16,17].

O meato acústico tem cinco nervos principais na cisterna do ângulo ponto cerebelar: facial, coclear, intermédio, vestibular superior e inferior (Figura 2). O forame jugular tem os nervos bulbares e acessórios em sua extensão. O forame magno é cercado lateralmente pelos côndilos, por onde temos o canal do nervo hipoglosso (Figura 3).

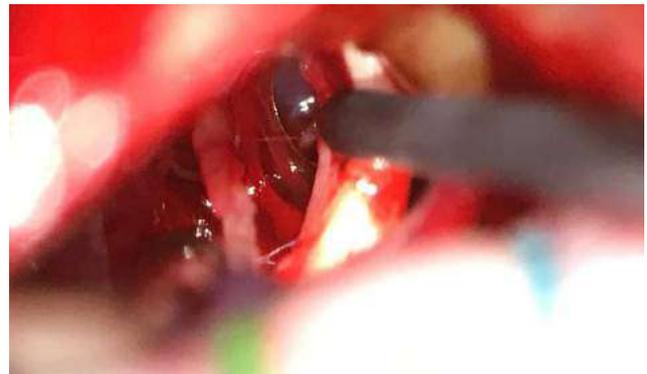



Figura 2: Anatomia do ângulo ponto cerebelar, observa-se o nervo trigêmeo e a artéria cerebelar superior.

Fonte: Os autores, 2021.

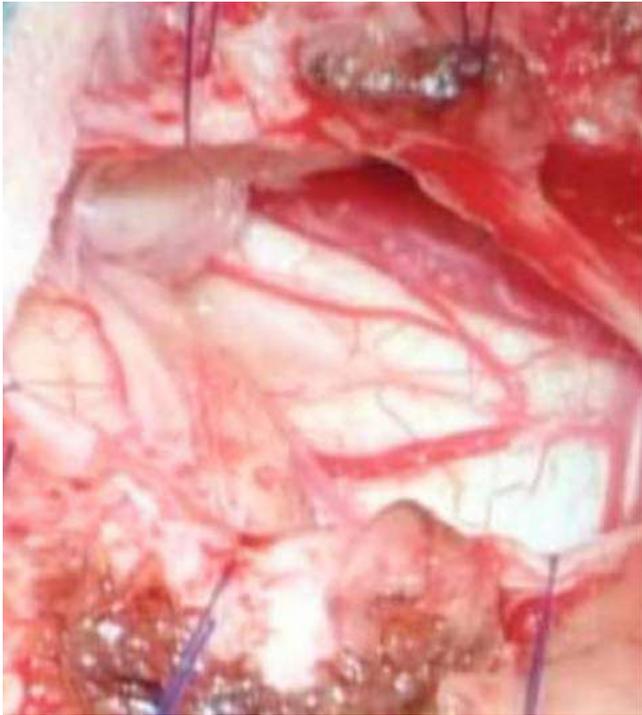



Figura 3: Anatomia do forame magno, região posterior. Observa-se a artéria cerebelar posterior inferior, óbex e nervos bulbares, lateralmente.

Fonte: Os autores, 2021.

## TUMORES PRINCIPAIS

### Meningiomas

Os meningiomas são tumores originados na aracnoide (*cap cells*) que tem receptores hormonais (estrógeno, progesterona e testosterona) envolvidos nos fatores de sinalização e crescimento[18]. Estas neoplasias são benignas (85%), atípicas (11%) e malignas (4%)[19,20]. Esses tumores são ovalados, com base de implantação alargada voltada para dura-máter e nutrição de artérias meníngeas. Edema exuberante e contornos irregulares e captação irregular de contraste, nas imagens de RM, estão associados a malignidade[18,21-23]. Podem ser meningoteliais, transicionais, fibrosos, angioblásticos, psamomatosos, microcísticos e linfoplasmocitários. Os meningiomas de células claras e cordoides são atípicos; já os papilíferos e rabdoides são malignos[5,21]. São mais incidentes em mulheres em uma relação de 3:1 e nas idades entre 45 e 60 anos. Está associado a gravidez, displasia mamária e câncer de mama[3,5,21].

Quando na base do crânio anterior podem causar distúrbios visuais, pela compressão das vias ópticas. Edema de papila está presente quando ocorrer hipertensão intracraniana, nos casos de tumores volumosos e com grande grau de edema. A atrofia e edema de papila por hipertensão intracraniana de meningiomas de goteira olfatória e da asa esfenoidal causam a síndrome de Foster Kenedy[24].

Na goteira olfatória podem causar anosmia[14,25,26]. Os estesioneuroblastomas, tumores infiltrativos da base crânio, assim como os nasoangiofibromas (Figura 4) podem causar danos aos nervos ópticos e nervos olfatórios[3,4,14,25,26].

Figura 4: Nasoangiofibroma, visto na RM (T1).

Fonte: Os autores, 2021.

Os meningioma órbito-esfenoidais podem causar proptose, por invasão da órbita, e danos a motricidade ocular extrínseca, assim como os esfenoidais (Figura 5) e os meningiomas do seio cavernoso (Figura 6)[17]. Os meningiomas do seio

cavernoso podem causar estreitamento das artérias carótidas intracranianas. Sintomas de oclusão crônica também podem ser detectados, como amaurose fugaz, em jovens, além de trombose do seio cavernoso com paralisia dos nervos oculomotores.

Figura 5: Meningioma de asa esfenoidal vista na RM (T1). Fonte: Os autores, 2021.

Figura 6: Meningioma do seio cavernoso visto na RM (T1). Fonte: Os autores, 2021.

Os meningiomas petroclivais, por sua vez, comprimem nervos pontinhos (Figura 5)[27-29].

Figura 7: Meningioma clival visto na RM (T1). Fonte: Os autores, 2021

Quando atingem a região do forame magno, os nervos bulbares são acometidos (Figura 3)[6,30]; e compressão de tratos longos, causando distúrbios da marcha, pode ser obeservada. Os meningiomas do forame jugular[5,17] causam compressão dos nervos que transitam no forame jugular (sintomas de engasgos e alterações da musculatura cervical acessória são observados). A síndrome de Collete Sicard pode ser detectada.

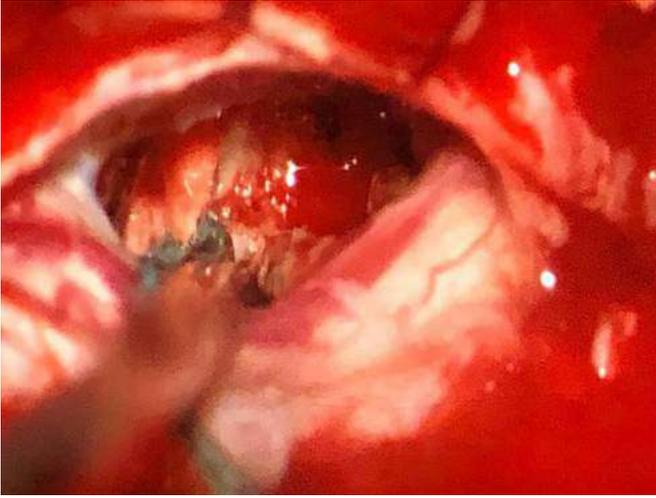



Figura 8: Meningioma de forame magno, visão cirúrgica.

Fonte: Os autores, 2021.

Os meningiomas da base do crânio são diagnosticados por imagens de RM. O estudo da drenagem venosa por angioRM deve ser feito sempre que possível, para mostrar possíveis invasões de seios durais[9]. A angiografia com subtração digital mostra a nutrição e grau de vascularização e pode ser útil em embolizações pré-operatórias.

O tratamento cirúrgico é a escolha, sempre que possível. Acessos à base do crânio dependem da sua localização anatômica. Nossa escolha, habitualmente, pode ser minimamente invasiva por minicraniotomias, nos casos de meningiomas pequenos; acesso pterional (Figura 9), para fossa média e fossa anterior; acesso retrosigmoideo para meningiomas de região petroclival; e acesso extremo lateral para meningiomas do forame magno[3,4,10,17,31]. A principal complicação da cirurgia é a fístula liquórica.

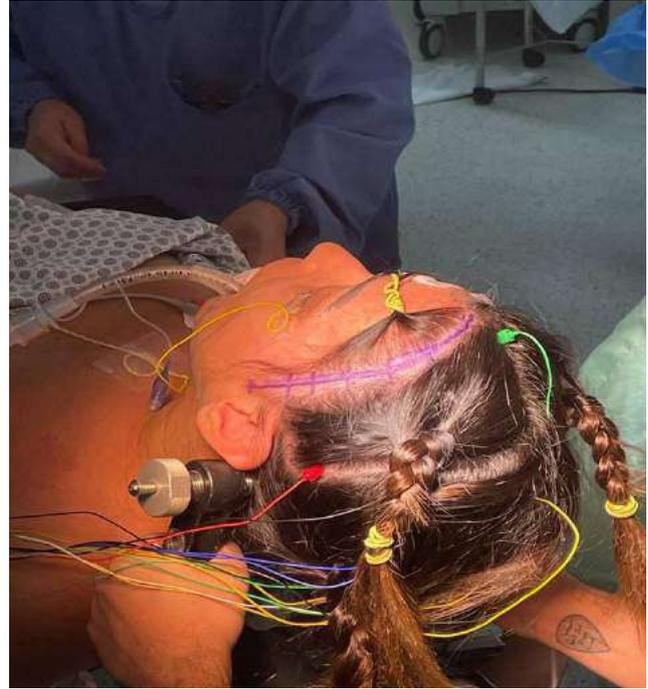



Figura 9: Posicionamento para cirurgia de meningiomas do andar anterior e fossa média.

Fonte: Os autores, 2021.

Para meningiomas invasivos (malignos ou atípicos) ou ressecções incompletas, a terapia por irradiação deve ser escolhida, assim como a radiocirurgia por unidade gama (feixes de cobalto), por feixe de elétrons (acelerador linear) ou mesmo por fracionamento de doses com radioterapia convencional (Figura 10)[32].

Meningiomas malignos também podem ser tratados com octreotideos, hidroxiureia ou temodal, entretanto os resultados foram frustrantes até o momento[3-5].

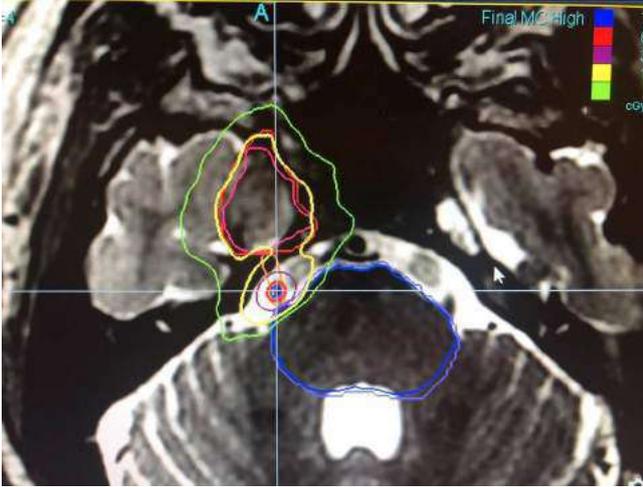



Figura 10: Meningioma do seio cavernoso, planejamento radiocirúrgico.

Fonte: Os autores, 2021.

## Schwannomas

Os schwannomas são neoplasias originárias de bainhas de nervos (nervos periféricos e cranianos) com predomínio em mulheres, por questões de receptores hormonais, entre 20 e 60 anos[7]. Em jovens, pode estar associada a neurofibromatose do tipo 2[19]. Quando localizado no ângulo pontocerebelar (Figura 2), é originário dos nervos vestibulares superiores, levado à perda auditiva por compressão e envolvimento do nervo coclear e, muitas vezes, paralisia facial (Figura 11) por compressão do nervo facial. Na neuralgia trigeminal ou hipoestesia do território do trigêmeo podem ocorrer, quando volumosos[17].

Figura 11: Lesão de nervo facial pós-cirurgia de schwannoma do acústico.

Fonte: Os autores, 2021.

O acesso principal é o retrossigmoideo, em posição de concorde ou semi-sentada. A brocagem do meato é mandatória antes da dissecção do tumor, do esvaziamento e da dissecção de sua cápsula (Figura 12). O prognóstico é bem favorável quando a dissecção é completa, porém quando existe lesão residual de grande volume a radiocirurgia pode estar indicada[19,33].

Figura 12: Posicionamento cirúrgico para schwannoma do acústico.

Fonte: Os autores, 2021.

Podem se originar também do nervo trigêmeo (cavo de Meckel, no seio cavernoso ou em qualquer porção do nervo trigêmeo) podendo levar à trigeminalgia ou hipoestesia[19].

Normalmente, na RM, mostram-se em forma de ampulheta ou oito, e podem ser císticos ou completamente sólidos. Os acessos podem ser retrossigmoideos, fronto-órbito-zigomáticos ou acessos diretos de fossa média (Figuras 13 e 14)[8,19].

Figura 13: Schwannoma do acústico visto pela RM (T1).
Fonte: Os autores, 2021.

Figura 14: Schwannoma do acústico visto pela RM (T1).
Fonte: Os autores, 2021.

No forame jugular causam síndromes de nervos bulbares baixos (Figura 3). O acesso, apesar de complexo, pode permitir a ressecção do tumor (Figura 15), a depender da origem (nervos glossofaríngeo, vago, acessório ou hipoglosso)[17].

Histologicamente, podem ser benignos ou anaplásicos. Possuem áreas com tecido conjuntivo denso (Antoni A) e tecido conjuntivo frouxo (Antoni B). O diagnóstico deve basear-se na RM, nas imagens de T1 com gadolínio, e T2 (Figuras 13 e 14). No pré-operatório, TC com janela óssea deve ser feita para detectar erosões, como do meato, forame jugular e cavo de Meckel.

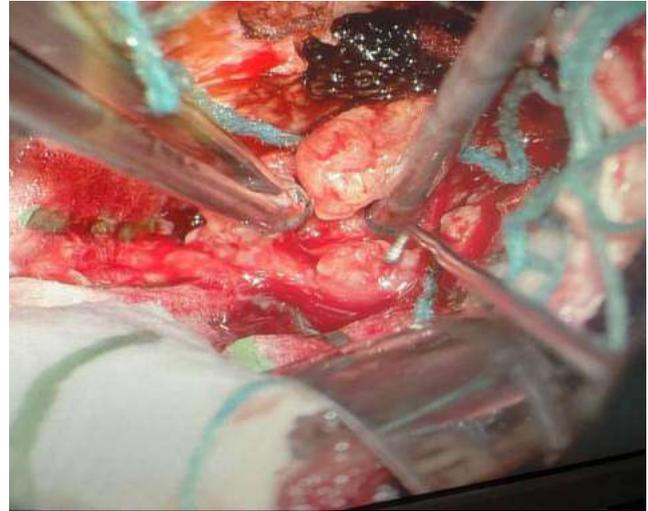



Figura 15: Schwannoma do acústico, visão cirúrgica.
Fonte: Os autores, 2021.

## Adenomas hipofisários

Os adenomas hipofisários constituem neoplasias frequentes que habitam a sela turca e podem se expandir para o seio esfenoidal, suprasselar, terceiro ventrículo e seio cavernoso.

Os sintomas podem ser de compressão ou de expressão fenotípica de hormônios. A síndrome de Cushing apresenta-se com hipertensão arterial, estrias cutâneas, fragilidade capilar, labilidade emocional, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial e fácies de lua cheia. Contudo, outros tumores produtores de ACTH ectópicos podem causar a síndrome de Cushing. Quando causada por tumor hipofisário, dizemos ser doença de Cushing. O seu diagnóstico é clinico, com dosagens elevadas de cortisol urinário, dosagem de ACTH na glândula salivar e teste de supressão de ACTH com super-

dosagem de dexametasona noturna[34]. Importante é referir que diagnósticos errados podem levar a adrenalectomia bilateral, com escurecimento da pele do paciente pelo efeito melanocítico, devido à presença de tumor de hipófise não detectada (síndrome de Nelson).

Há outros tumores produtores de FSH e LH, porém o mais frequente é prolactinoma, por hiperfunção e displasia das células mamotróficas da adenohipófise produtoras de prolactina. A amenorreia primária, perda de libido e galactorreia são sintomas frequentes.

Os produtores de GH e IGFi (adeno-hipófise) podem produzir acromegalia, aumento da genitália, visceromegalias, má oclusão dentária e problemas ortopédicos (crescimentos das mãos e pés). A sndrome do túnel do carpo pode ser observada nesses pacientes[34].

Os macroadenomas podem ser funcionantes ou não. Comprimem o quiasma óptico levando a uma hemianopsia bitemporal, o que pode ser sempre um indicativo que há um tumor selar. Sua biologia molecular não está bem entendida ainda, mas vasos microdensos, fatores de necrose tumoral e índices de proliferação celular são os seus maiores indicadores de proliferação[35].

A RM, com cortes coronais, determinam microadenomas por hipossinal e desvio da haste hipofisária[36]. As provas basais endócrinas de sangue devem ser avaliadas no pré-operatório e, se houver suspeita de prolactinomas, devemos iniciar o tratamento medicamentoso com bromoergocriptina ou carbegolina, visto que o tratamento é efetivo e há resolução rápida em semanas.

Esses tumores, quando atingem grandes volumes, podem sangrar e causar apoplexia hipofisária, causando perda visual e cefaleia aguda. O tratamento de urgência por via trans-esfenoidal é ideal nesses casos.

O tratamento cirúrgico deve ser instituído nos tumores funcionais como principal escolha, devendo se escolher, sempre que possível, a via transesfenoidal clássica sublabial ou endonasal, por meio de microcirurgia ou endoscopia (Figuras 16 e 17)[35]. As principais complicações da cirurgia são hipopituitarismo e fístula liquórica. O sangramento durante a cirurgia por lesão arterial pode chegar a até 2,5%[35,37-39]. O microadenoma é mais relacionado à circulação anterior e o macroadenoma à circulação posterior [33].

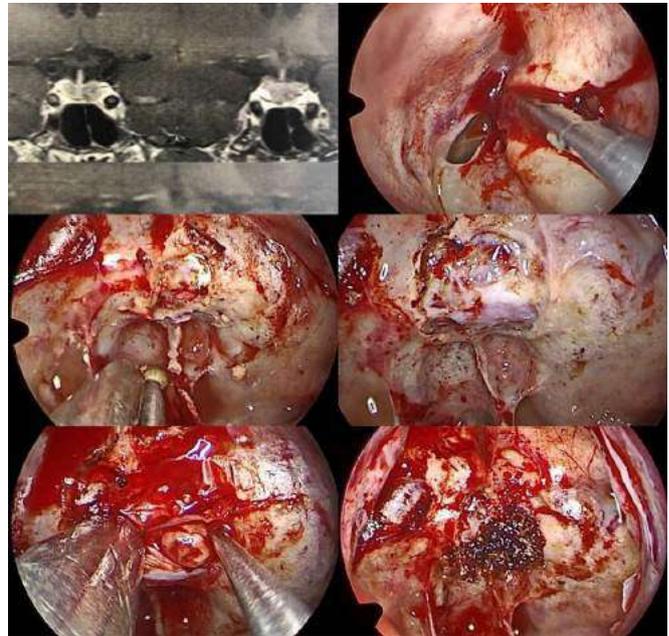



Figura 16: Microadenoma hipofisário e acesso endoscópico transesfenoidal.

Fonte: Os autores, 2021.

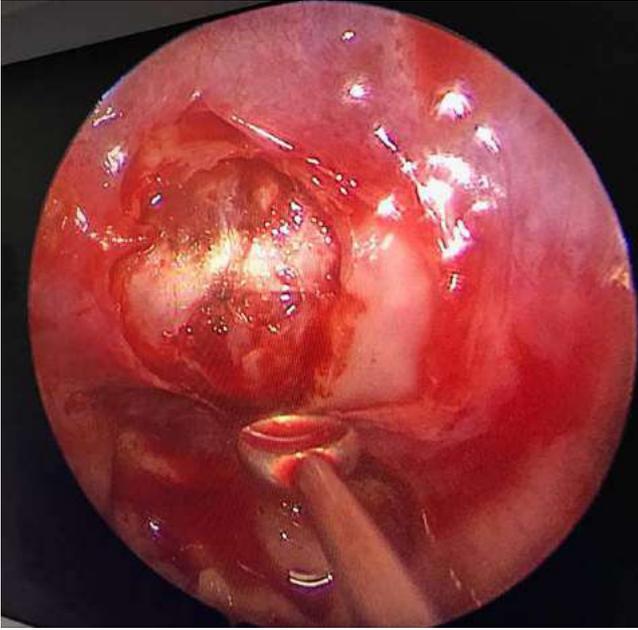



Figura 17: Abordagem endonasal endoscópica do tumor de hipófise.

Fonte: Os autores, 2021.

Figura 18: Craniofaringioma visto na RM (T2).

Fonte: Os autores, 2021.

O tratamento adjuvante com radiocirurgia por radiação gama ou por feixe de elétrons é bem efetivo, com redução expressiva dos tumores, mas não está indicado como tratamento inicial dos adenomas hipofisários funcionantes.

## Craniofaringiomas

São tumores derivados de resquícios embrionários da membrana bucofaríngea, com crescimento no trajeto da sela turca até o hipotálamo. Acometem duas faixas etárias: de 8 a 15 anos e maiores que 50 anos. Produzem, em crianças, baixa estatura (por perda de da producão de GH) e déficit visual. Em mais velhos causa perda visual e panhipoptuitarismo. Podem ser císticos, sólidos ou mistos. Histologicamente, são amantatinosos ou papilíferos (mais comuns em adultos)[40,41]. A RM é o exame de escolha para diagnóstico (Figura 18). Uma avaliação minuciosa endócrina deve ser realizada.

A cirurgia deve ser feita sempre que possível, esvaziando-se os cistos e com a retirada das partes sólidas aderidas ao tronco cerebral e hipotálamo, por meio de microcirurgia. Quando restritos à sela, a via transesfenoidal é possível por microcirurgia ou endoscopia[40,42-44]. O tratamento para cistos recidivantes são cateteres instalados nos cistos, conectados a câmaras ou reservatório de Omaya, onde é possível se instilar interferon ou bleomicina como tratamento[45]. A grande complicação pós-cirúrgica é o diabetes *insipidus*, com diurese abundante e excesso de sódio no sangue. O uso de DDAVP com (*spray* nasal) é usado nestas ocasiões.

Figura 19: Craniofaringioma, visão cirúrgica.

Fonte: Os autores, 2021.

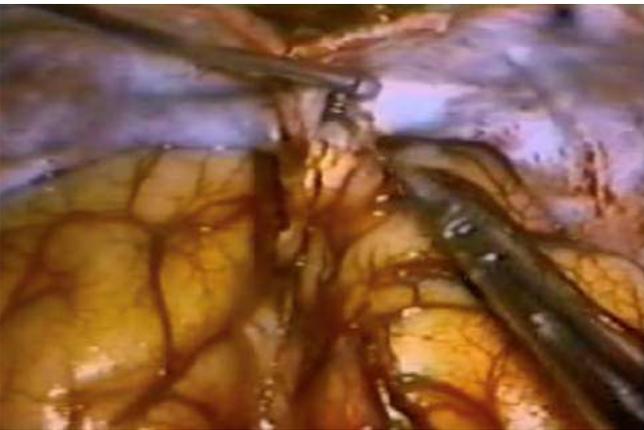



Figura 20: Craniofaringioma, visão cirúrgica.

Fonte: Os autores, 2021.

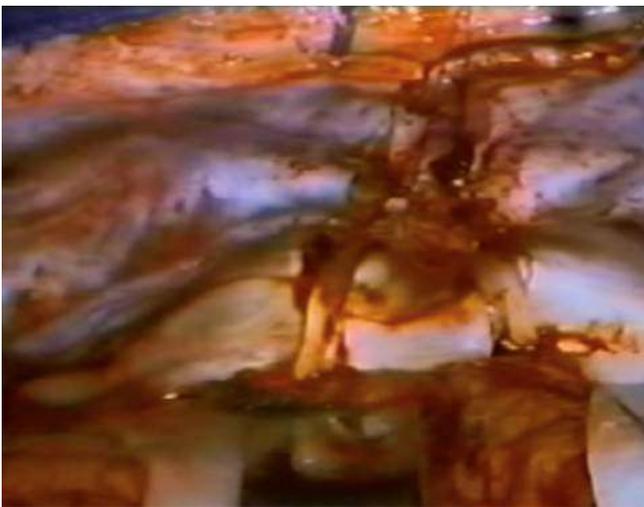



Figura 21: Craniofaringioma, visão cirúrgica.

Fonte: Os autores, 2021.

## Cordomas

Os cordomas de *clivus* são tumores embrionários que surgem das células da sincondrose esfeno-occipital e da região sacral[46,47]. Acomete pacientes entre 20 e 50 anos, caucasianos, sem predomínio de sexo. Na base do crânio, invadem o *clivus* e se estendem para a cisterna do forame magno, e podem comprometer vasos arteriais e nervos cranianos (Figura 22). Muitas vezes, levam ao acometimento de quase todos os nervos de um lado, levando à síndrome de Garçan. As células fisialíferas de celulose têm um crescimento lento. Recidiva e prognóstico sombrios. Os acessos cirúrgicos transmaxilar, transesfenoidal, craniotomia fronto-orbitozigomática e transoral são os mais comuns (Figura 23). Esses tumores podem ser múltiplos e o tratamento adjuvante mais adequado seria radiocirurgia.

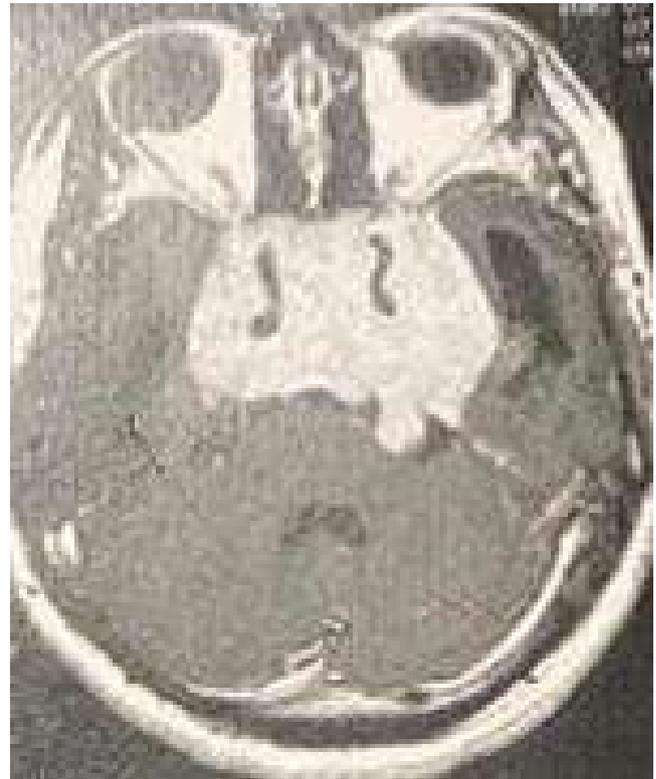



Figura 22: Cordoma , visto na RM (T1).

Fonte: Os autores, 2021.

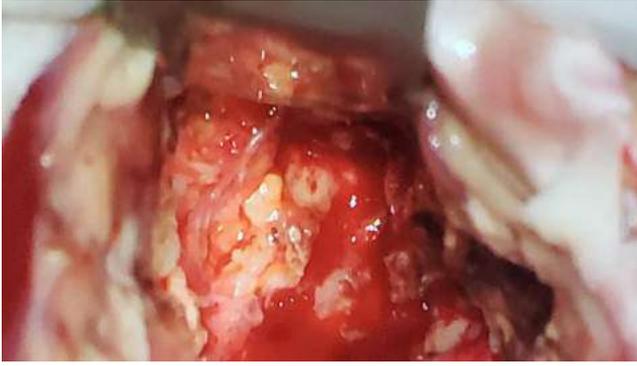



Figura 23: Cordoma do *clivus*, visão cirúrgica do acesso parassinusal.

Fonte: Os autores, 2021.

## REFERÊNCIAS


1. Kawase T, Shiobara R, Toya S. Anterior transpetrosal-transtentorial approach for sphenopetroclival meningiomas: surgical method and results in 10 patients. Neurosurgery. 1991;28(6):869-875.

2. Masini M, Aguiar PHP, Maldaun MVC. Neoplasias do Sistema Nervoso Central. In: Takynagui OM, Gagliardi R, eds. Tratado de Neurologia. 2ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019. p. 410-415.

3. Aguiar PHP, Georgeto SM, Zicarelli CAM. Meningiomas da Base do Crânio: III. Andar Médio. In: Siqueira MG, ed. Tratado de Neurocirurgia. 1 ed. São Paulo: Manole; 2016. p. 398-402.

4. Aguiar PHP, Georgeto SM, Zicarelli CAM. Meningiomas da base do crânio - andar médio. In: Siqueira MG, ed. Tratado de Neurocirurgia. 1 ed. São Paulo: Manole; 2016. p. 357-402.

5. Aguiar PHP, Ramina R, Veiga JCE. Meningiomas - diagnóstico e tratamento clínico e cirúrgico: aspectos atuais. 1ª ed. Rio de Janeiro: Edotora Revinter; 2006. p. 283.

6. De Tella Jr, Neto MA, Aguiar PH, Herculano MA. Meningiomas anteriores e antero-laterais do forame magno. Arq Neuropsiquiatr. 2006;64(2B):437-440.

7. Starnoni D, Giammattei L, Cossu G, *et al*. Surgical management for large vestibular schwannomas: a systematic review, meta-analysis, and consensus statement on behalf of the EANS skull base section. Acta Neurochir (Wien). 2020;162(11):2595-2617.

8. Bartolini A, Gasparetto B, Furlan M, *et al*. Functional perfusion and blood-brain barrier permeability images in the diagnosis of cerebral tumors by Angio CT. Comput Med Imaging Graph. 1994;18(3):145-150.

9. Gasparetto EL, Leite Cda C, Lucato LT, *et al*. Intracranial meningiomas: magnetic resonance imaging findings in 78 cases. Arq Neuropsiquiatr. 2007;65(3A):610-614.

10. Isolan GR, Aguiar PHP. Tratamento dos tumores da base do crânio. In: Maluf FC, Katz A, Corrêa S, eds. Câncer do sistema nervoso central: tratamento multidisciplinar. 1ª ed .São Paulo: Editora Dendrix; 2009. p. 263-278.

11. Acioly MA, Liebsch M, de Aguiar PHP, Tatagiba M. Facial nerve monitoring during cerebellopontine angle and skull base tumor surgery: a systematic review from description to current success on function prediction. World Neurosurg. 2013;80(6):e271-300.

12. Margalit NS, Lesser JB, Singer M, Sen C. Lateral approach to anterolateral tumors at the foramen magnum: factors determining surgical procedure. Neurosurgery. 2005;56(2):324-336

13. Aguiar PHP, Almeida AN. Tratamento cirúrgico dos meningiomas de goteira olfativa. In: Aguiar PHP, Antunes ACM, Machado HR, Ramina R, Teixeira MJ, JCE Veiga, eds. Tratado de técnica operatória em neurocirurgia. 1ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2009. p. 271-286.

14. Aguiar PHP, Almeida AN Antunes ACM. Olfactory Groove Meningiomas: Pitfalls and Surgical Technique. In: Ramina R, Aguiar PHP, Tatagiba M, eds. Samii's Essentials in Neurosurgery. 2 ed. London: Springer Heidelberg; 2014. p. 139-148.

15. Aguiar PHP, Maldaun MVC, Gripp DA, Santiago NM. Meningiomas de Goteira Olfatória: Tratamento Neurocirúrgico. In: Aguiar PHP, Antunes ACM, Maldaun MVC, *et al*, eds. Princípios Técnicos de Neurocirurgia: Atlas e Texto. 1º ed. São Paulo: Di livros. p. 251-254.

16. Dolenc VV. Anatomy of the cavernous sinus. In: Dolenc VV (ed.) Anatomy and Surgery of the Cavernous Sinus. New York: Springer-Verla;, 1989.

17. Mureb MC, Dastazirgada Y, Benjamin C, Golfinos JG, Kondziolka D. Simultaneous Treatment of Petroclival Meningiomas and the Trigeminal Nerve with Gamma Knife Radiosurgery for Tumor-Related Trigeminal Neuralgia. World Neurosurg. 2020;139:242-244.

18. Aguiar PHP, Tsanaclis AM, Tella OI Jr, Plese JP. Proliferation rate of intracranial meningiomas as defined by the monoclonal antibody MIB-1: correlation with peritumoural oedema and other clinicoradiological and histological characteristics. Neurosurg Rev. 2003;26(3):221-228.

19. Aguiar PHP, Panagopoulos A, Maldaun M, *et al*. Vestibular Schwanomas: detailed operative technique and pitfalls to preserve the facial nerve and hearing function. J Bras Neurocirurg. 2009;20:193-194.

20. Maldaun MCV, Aguiar PHP, Zambelli HJL. Epidemiologia do sistema nervoso central. In: Maluf FC, Katz A, Corrêa S, eds. Câncer do sistema nervoso central: tratamento multidisciplinar. 1ª ed. São Paulo: Editora Dendrix; 2009. p. 3-13.

21. Almeida AN. Meningiomas. In: Figueiredo, Eberval G, Teixeira, Manoel Jacobsen, eds; Dor; Procedimentos Neurocirúrgicos; Sistema Nervoso (Cirurgia); Neurologia. Manual de Clínica Neurocirúrgica. Rio de Janeiro: Thieme publicações; 2015. P. 51-54

22. Mattei TA, Mattei JA, Ramina R, Aguiar PHP, Plese JP, Marino Jr . Edema and malignancy in meningiomas. Clinics. 2005;60(3):201-206.

23. Simis A, Pires de Aguiar PH, Leite CC, Santana PA Jr, Rosemberg S, Teixeira MJ. Peritumoral brain edema in benign meningiomas: correlation with clinical, radiologic, and surgical factors and possible role on recurrence. Surg Neurol. 2008;70(5):471-477.

24. Kennedy F. Retrobulbar neuritis as an exact diagnostic sign of certain tumors and abscesses in the frontal lobes. Am J Med Sci. 1911;142:355–68.

25. Aguiar PHP, Almeida AN. Surgery of olfactory groove meningiomas. In: Ramina R, Aguiar PHP, Tatagiba MS, eds. Samiis essentials in neurosurgery. 1ªed. Heidelberg: Springer Verlag, 2008. p. 69-75.

26. Machado AGG, Aguiar PHP, Marino JR. Meningiomas de goteira olfatória. In: Aguiar PHP, Ramina R, Veiga JCE, Junior OIT, eds. Meningiomas - Diagnóstico e tratamento clínico e cirúrgico - Aspectos Atuais. 1ª ed. Thieme; 2006. p. 130-135.

27. Ramina R, Neto MC, Fernandes YB, Silva EB, Mattei TA, Aguiar PH. Surgical removal of small petroclival meningiomas. Acta Neurochir (Wien). 2008;150(5):431-438

28. Tahara A, de Santana PA Jr, Calfat Maldaun MV, Panagopoulos AT, da Silva AN, Zicarelli CA, Pires de Aguiar PH. Petroclival meningiomas: surgical management and common complications. J Clin Neurosci. 2009;16(5):655-659.

29. Tella OI, Neto MAP, Herculano MA, Neto AF. Meningioma da goteira olfatória. Arq Neuropsiquiatr. 2006;64(1):83-87.

30. Aguiar PHP, Neto MAP, Junior OIT. Meningioma de Forame Magno: Tratamento Cirúrgico. In: Aguiar PHP, Antunes ACM, Maldaun MVC, *et al*, eds. Princípios Técnicos de Neurocirurgia: Atlas e Texto. 1º ed. São Paulo: Di livros. p. 445-452.

31. Araújo Pereira BJ, Nogueira de Almeida A, Pires de Aguiar PH, Paiva WS, Teixeira MJ, Nagahashi Marie SK. Multiple Intracranial Meningiomas: A Case Series and Review of the Literature. World Neurosurg. 2019;122:e1536-e1541.

32. Mureb MC, Dastazirgada Y, Benjamin C, Golfinos JG, Kondziolka D. Simultaneous Treatment of Petroclival Meningiomas and the Trigeminal Nerve with Gamma Knife Radiosurgery for Tumor-Related Trigeminal Neuralgia. World Neurosurg. 2020;139:242-244.

33. Neves MWF, de Aguiar PHP, Belsuzarri TAB, de Araujo AMS, Paganelli SL, Maldaun MVC. Microsurgical Management of Trigeminal Schwannoma: Cohort Analysis and Systematic Review. J Neurol Surg B Skull Base. 2019;80(3):264-269.

34. Tella OI, Neto MAP, Herculano MA, Delcello R, Aguiar PHP. Adenomas produtores de GH: Análise de 20 casos. Arq Neuropsiquiatr. 2002;60(1):123-128.

35. Aguiar PHP, Nery B; Laws JR. Acesso endoscópico endonasal para o tratamento cirúrgico de adenoma hipofisário. In: Aguiar PH, Antunes ACM, Maldaun MVC, *et al*, eds. Princípios Técnicos de Neurocirurgia: Atlas e Texto. 1º ed. São Paulo: Di livros. p. 255-264.

36. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. Neurosurgery. 1993;33(4):610-617.

37. Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H, *et al*. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. Eur J Endocrinol. 2008;158(1):11-18.

38. Kreutzer J, Fahlbusch R. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Curr Opin Neurol. 2004;17(6):693-703.

39.Laws E, Aguiar PHP, Getz A, Hwang P. Endoscopic endonasal approach for treatment of pituitary adenomas. In: Aguiar PHP, Antunes ACM, Machado HR, Ramina R, Teixeira MJ, Veiga JCE, eds. Tratado de técnica operatória em neurocirurgia. 1ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2009. p. 705-714.

40. Aguiar PHP, Laws JR. Craniofaringiomas: Manejo e Cirurgia. In: Aguiar PHP, Antunes ACM, Maldaun MVC, *et al*, eds. Princípios Técnicos de Neurocirurgia: Atlas e Texto. 1º ed. São Paulo: Di livros. p. 285-292.

41. Santiago NM, Aguiar PHP, Silva FIF, Canheu AC. Craniofaringiomas na infância. Princípios Técnicos de Neurocirurgia. Atlas e Texto. 1ª ed. São Paulo: Di Livros; 2016. p. 719-724.

42. Hofmann BM, Höllig A, Strauss C, Buslei R, Buchfelder M, Fahlbusch R. Results after treatment of craniopharyngiomas: further experiences with 73 patients since 1997. J Neurosurg. 2012;116(2):373-384.

43. Isolan GR, Antunes ACM, Aguiar PHP. Tratamento cirúrgico dos craniofaringiomas. In: Maluf FC, Katz A, Corrêa S, eds. Câncer do sistema nervoso central: tratamento multidisciplinar. 1ª ed.São Paulo: Editora Dendrix; 2009. p. 308-320.

44. Ribeiro Teixeira JA, Plese JP, Marino Jr. R. Tratamento dos faringiomas por via trans-esfenoidal – resultados e seguimento pós-operatórios. J Bras Neurocirurg. 2005;16(1):5-12.

45. Zanon N, Cavalheiro S, da Silva MC. Does the choice of surgical approach to insert an intratumoral catheter influence the results of intratumoral cystic treatment? Surg Neurol. 2008;70(1):66-69;

46. Isolan GR, Piltcher O, Aguiar PHP. Manejo cirúrgico dos cordomas intracranianos. In: Maluf FC, Katz A, Corrêa S, eds. Câncer do sistema nervoso central: tratamento multidisciplinar. 1ª ed .São Paulo: Editora Dendrix; 2009. p. 321-327.

47. Isolan GR, Aguiar PHP, Dobrowolski, S. Cordomas intracranianos. Princípios Técnicos de Neurocirurgia. Atlas e Texto. 1ª ed. São Paulo: Di Livros; 2016. p. 401-407.

# CAPÍTULO 44

## TUMORES INTRARRAQUIANOS

**Paulo de Carvalho Jr.**

**Arya Nabavi**

**Paulo de Carvalho**

### INTRODUÇÃO

Os tumores intrarraquianos são raros no contexto geral de neoplasias do sistema nervoso central (SNC) e periférico. Entretanto, o constante avanço e a disponibilidade tecnológica possibilitam um diagnóstico mais precoce e uma definição mais precisa da patologia. Além disso, com o aumento da perspectiva de vida, tumores com envolvimento espinhal secundário se tornam mais frequentes. Adicionalmente, o aperfeiçoamento das técnicas microcirúrgicas, de neuromonitorização intra-operatória e de terapias adjuvantes tem aberto novos caminhos para o manejo destes tumores. Esses avanços nos levam a reavaliar o acesso cirúrgico convencional de grande porte em favor de acessos menos invasivos, diretamente direcionados à patologia, com menor perda de sangue, menor tempo de internação, baixíssimo índice de infecção e retorno mais rápido às atividades pessoais/laborais com melhor qualidade de vida, além de evitar grandes cicatrizes cirúrgicas e reduzir a possibilidade de fibrose pós-operatória. "*Primum non nocere!*" Hipócrates (460-377 aC).

O objetivo deste capítulo é fazer uma descrição breve dos aspectos clínicos, histopatológicos, radiográficos e terapêuticos dos tumores intrarraquianos mais frequentes, assim como oferecer uma visão global da terapia cirúrgica destes tumores.

### DEFINIÇÃO

Os tumores intrarraquianos compreendem diversas patologias que diferem quanto à localização dentro do canal vertebral, quanto à apresentação clínica, quanto à histopatologia e, deste modo, quanto à estratégia terapêutica e ao prognóstico.

A distribuição histopatológica na população pediátrica e adulta é diferente e, neste capítulo, focaremos nas patologias deste último grupo.

Qualquer processo ao longo do canal raquiano pode ser classificado em:

- extradural/epidural;
- intradural extramedular; e
- intramedular.

A localização de um tumor em mais de um destes compartimentos é rara.

Quanto à origem celular, os tumores intrarraquianos podem ser divididos em:

- primários, originários em tecidos inerentes ao canal vertebral (parênquima medular/epêndima, nervos, meninges, vasos sanguíneos, osso); e
- secundários, que compreendem as lesões metastáticas[1].

### EPIDEMIOLOGIA

#### Tumores primários

Os tumores intrarraquianos primários (Tabela

1) correspondem a 4 a 16% de todos os tumores do SNC na população adulta[2], com mais de 85% sendo extramedulares (25% epidural, 60% intradural/extramedular e 5% cauda equina[1]); aproximadamente 10% são intramedulares[1,3], com ependimomas e astrocitomas representando mais de 80% destes casos (60 a 70% ependimomas e 30 a 40% astrocitomas[4]). O terceiro tumor intramedular mais comum é o hemangioblastoma (3 a 8% dos tumores intramedulares); outros tumores, como ganglioglioma, linfoma e melanoma primário são mais raros[4].,

| Intramedulares | Extramedulares |
|---|---|
| Ependimoma 60-70% | Schwannoma 30% |
| Astrocitoma 30-40% | Meningioma 25% |
| Hemangioblastoma 3-8% | Outros: |
| Outros: | Neurofibroma |
| Dermoide | Dermoide |
| Epidermoide | Epidermoide |
| Lipoma | Lipoma |
| Ganglioglioma | |
| Oligodendroglioma | |

Tabela 1: Tumores intradurais mais comuns.

Fonte: Adaptado de Newton, 2016[1]; e, Arnautović *et al.*, 2019[2].

Na população pediátrica, a distribuição dos tumores intrarraquianos primários difere da população adulta, havendo uma maior predominância de tumores intramedulares. Entretanto, em ambos os casos há uma predominância dos astrocitomas e ependimomas dentre os tumores intramedulares[1].

Meningiomas e schwannomas são os tumores intradurais/extramedulares mais comuns e, juntos, correspondem a 55 a 60% dos tumores primários[1], sendo os schwannomas responsáveis por 25 a 35% dos tumores intradurais/extramedulares e um quarto de todos os tumores intrarraquianos[1]. Os schwannomas são o terceiro tipo de tumor mais comum entre todos os tumores intradurais (intramedulares e extramedulares), atrás dos meningiomas e ependimomas[5]. Entretanto, alguns autores consideram os schwannomas mais comuns do que os meningiomas[1,6,7].

Quanto aos segmentos vertebrais, os tumores primários ocorrem mais frequentemente na região torácica (50 a 55%), seguida da região lombossacral (25 a 30%) e, por último, da região cervical/*foramen magnum* (15 a 25%)[1].

## Tumores secundários

A coluna vertebral é o local mais afetado por metástase óssea devido à rica vascularização e drenagem linfática[8]. Desse modo, a compressão do saco dural e da medula espinhal por metástase invadindo o espaço epidural é uma complicação relativamente comum, apresentando-se em 5% dos pacientes oncológicos[9].

Os tumores de próstata (Figura 1), mama e pulmão correspondem, cada um, a 15 a 20% das metástases vertebrais[8,9]; linfoma não-Hodgkin, carcinoma de célula renal e mieloma múltiplo correspondem a 5 a 10%; e o restante das metástases vertebrais é causado por diversos outros cânceres, mais comumente colorretais, sarcomas e tumores de origem desconhecida. Em crianças, sarcomas (especialmente o sarcoma de Ewing), neuroblastomas, doença de Hodgkin e tumores de células germinativas são os tumores que mais frequentemente causam compressão medular[9].

Metástase intramedular (Figura 2) é uma condição rara, ocorre em uma proporção de 1:16 comparada à metástase epidural e, em 50 a 60% dos casos, tem o pulmão como local de origem do tumor[1]. Estes tumores podem originar-se por disseminação hematogênica ou podem invadir o parênquima medular após invasão da pia-máter, no contexto de uma carcinomatose meníngea[10].

## Sintomatologia

A manifestação clínica do tumor intrarraquiano é diversificada, dependendo do nível espinhal afetado e da sua localização anatômica: 1) no espaço extradural, intradural e intramedular); 2)

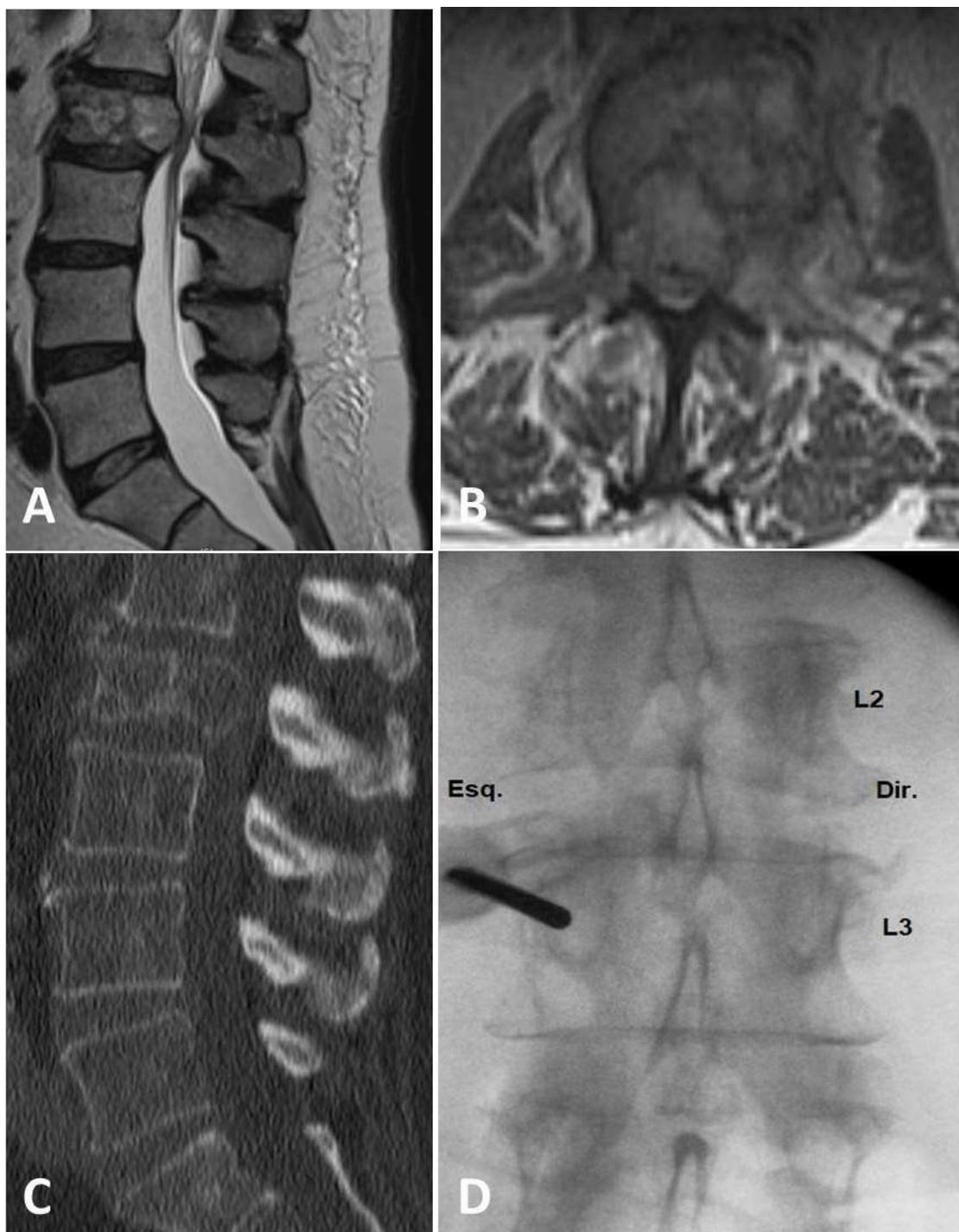



Figura 1: Fratura patológica por metástase de câncer de prostate. Paciente do sexo maculino, 68 anos, com queixa de hipoestesia em ambos membros inferiores com início recente durante internação para diagnóstico de câncer de próstata. **A**. RM T2, sagital: lesão osteolítica de L2 com significativa estenose do canal vertebral. **B**. RM T2, axial: lesão a nível de L2 predominante à esquerda, com infiltração dos pedículos vertebrais e compressão significante do saco dural. **C**. TC sagital: característica lítica da lesão, com diminuição de altura do corpo vertebral. O paciente foi submetido a cirurgia estabilizadora percutânea L1-L3 seguida de laminectomia L2; quadro neurológico permaneceu estável. **D**. imagem de radiografia intra-operatória durante punção de pedículo L3 esquerdo; note o apagamento dos pedículos L2, prncipalmente à esquerda. Paciente transferido para radioterapia.

Fonte: Os autores, 2021.

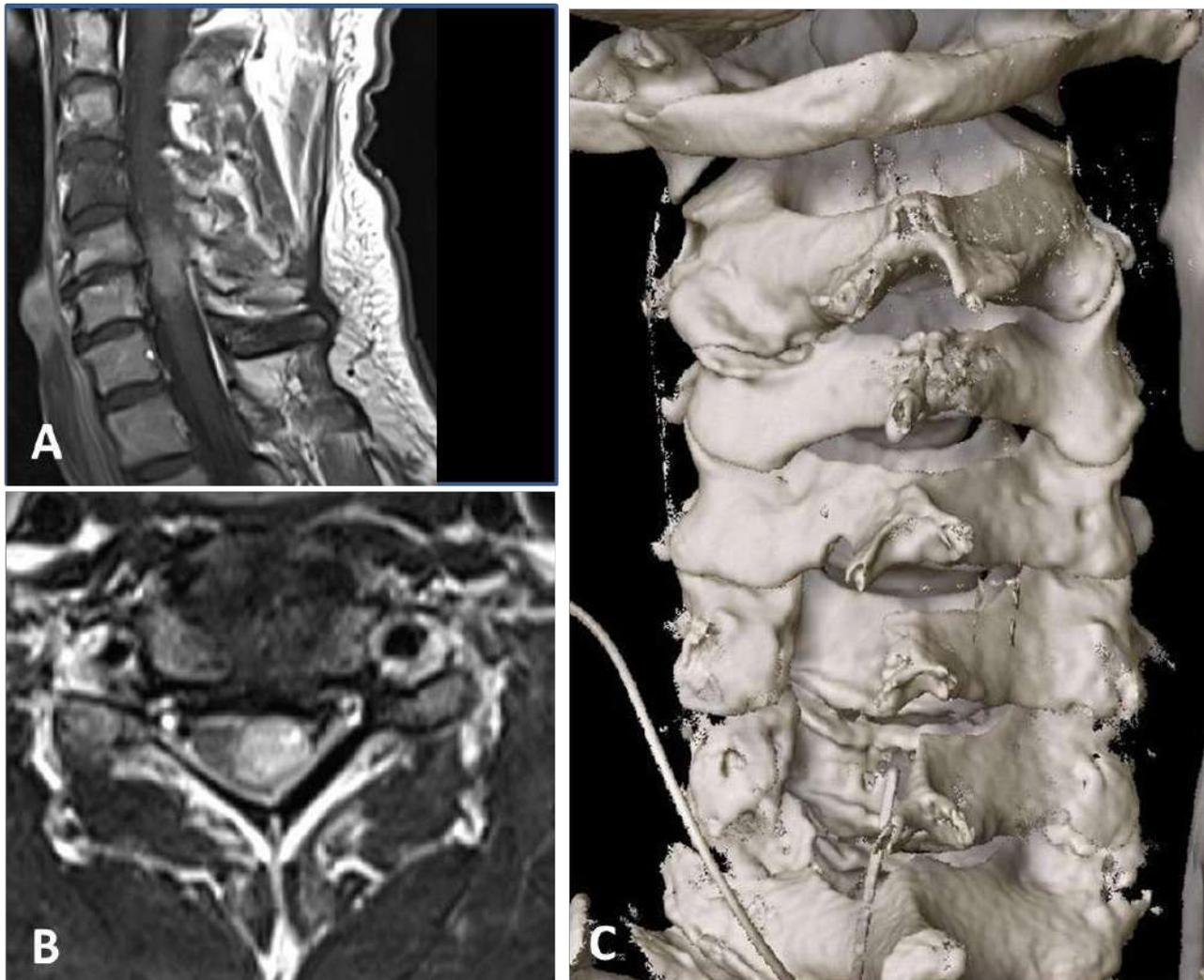



Figura 2: Metástase intramedular. Paciente do sexo masculino, 43 anos, tabagista, diagnóstico de neoplasia pulmonar (células pequenas) há 9 meses com metástase óssea e hepática. Paresia progrediente de membro inferior esquerdo há 3 meses (proximal 4/5, distal 2/5) e de membro superior esquerdo há 3 semanas (proximal 4/5, distal 2/5). **A**. RM T1+ sagital: lesão intramedular a nível C5/6 com captação homogênea de contraste e bordas irregulars; **B**. RM T2 axial: lesão hiperintensa, não-homogênea, ocupando praticamente todo o diâmetro antero-posterior da medula espinhal à esquerda; **C**. reconstrução 3D de TC pós-operatória; acesso feito via hemilaminectomia C5 e C6 esquerda (dreno ainda *in situ*). O tumor foi parcialmente removido devido à aderência/infiltração no parênquima medular, com melhora parcial da paresia descrita. Histologia: metástase de neoplasia de pequenas células. Paciente foi encaminhado para radioterapia.

Fonte: Os autores, 2021.

no canal vertebral (ventral, lateral, dorsal, central); do estado geral do paciente; e do tipo histológico do tumor (presença de siringomielia/hidromielia e edema).

A compressão medular por um tumor pode causar uma lesão mecânica aos axônios e à bainha de mielina. Além disso, o crescimento de um tumor no canal intrarraquiano pode afetar tanto o fluxo sanguíneo arterial e venoso para/do parênquima medular, levando a isquemia ou infarto local[11].

O crescimento de um tumor no canal intrarraquiano pode afetar também o fluxo sanguíneo medular levando à isquemia ou infarto local, através de pseudo-*shunts* da neovascularização tumoral sendo mais frequente quanto mais maligno [11]. Assim sendo, tumores intrarraquianos podem causar as mais diversas síndromes medulares como Brown-Séquard, central, anterior, etc.

Na maioria dos casos, a dor, que pode preceder o surgimento de déficits neurológicos por meses, é o sintoma predominante[3] e 83 a 96% dos pacientes com estenose do canal vertebral por metástase apresentam dor no momento do diagnóstico[8,12].

Outros sintomas incluem alterações sensitivas superficiais e profundas, incluindo propriocepção (batiestesia) e vibração (palestesia), distúrbios da marcha, disfunção sexual e esfincteriana em diferentes graus.

De modo geral há três tipos de dor na doença metastática vertebral:

- localizada: devido ao estiramento do periósteo causado pelo crescimento do tumor e à inflamação decorrente da necrose tumoral liberando substâncias que estimulam as cininas. Caracterizada por dor lancinante, frequentemente noturna, que apresenta melhora com anti-inflamatórios ou atividade física;
- mecânica: devido a instabilidade vertebral causada pelo tumor; apresenta piora com atividade, sem melhora significativa com anti-inflamatórios, responde bem à cirurgia para estabilização da coluna; e
- radicular: devido ao deslocamento ou compressão de uma ou mais raízes nervosas; no tórax, comumente bilateral, e nas regiões cervical e lombar, normalmente é unilateral[11].

Em uma série sobre tumores intramedulares, dor foi o principal sintoma em 72% dos casos[3,13]. Nos 28% dos casos restantes, o déficit motor foi o segundo sintoma mais comum, estando presente em 55% dos pacientes, seguido por déficits sensitivos (presente em 39%) e distúrbios esfincterianos (15%)[3].

Déficits motores podem afetar um ou mais miótomos ou, mais frequentemente, causar uma paresia ou plegia abaixo do nível afetado. Estes déficits podem se desenvolver ao longo de meses ou se apresentar como uma paraplegia aguda, levando à indicação para uma descompressão de emergência, situação especialmente relevante nos casos de compressão epidural metastática.

Pacientes com dor crônica, acamados, disfunção vesical prévia ou doença degenerativa da coluna podem ter um quadro semelhante ao de um tumor intrarraquiano; deste modo, a anamnese, exame físico detalhado e exames de imagem são imprescindíveis para um diagnóstico precoce.

## Diagnóstico

O aumento da disponibilidade e do acesso a exames de imagem possibilitam o diagnóstico de um tumor intrarraquiano em um estado mais precoce o que, por sua vez, tem um impacto direto no tratamento de escolha.

O diagnóstico é estabelecido com base na história clínica, nos achados do exame físico e de imagem, dentre os quais a ressonância magnética (RM) é o padrão-ouro para tecidos moles e a tomografia computadorizada (TC) para os ossos. Apesar de certos tumores apresentarem características distintas na RM, somente a histopatologia é capaz de estabelecer o diagnóstico

final. A TC pode mostrar o grau de calcificação tumoral (por exemplo de um meningioma) ou do grau de destruição/envolvimento ósseo (como nas lesões metastáticas), sendo uma ferramenta importante tanto no auxílio diagnóstico como no planejamento do tratamento. A radiografia é, apesar de frequentemende solicitada, pouco sensível.

Dentro do diagnóstico diferencial de tumores intrarraquianos deve-se sempre lembrar das lesões não-tumorais compressivas, tais como abscessos, doenças auto-imunes e lesões vasculares (por exemplo, cavernoma).

## Tumores intramedulares

Os tumores intramedulares primários refletem o espectro das neoplasias intracranianas e são classificados de acordo com o sistema de classificação da OMS (Organização Mundial de Saúde).

## Ependimoma

Ependimomas (Figura 3) são gliomas que têm origem nas células ependimárias do canal central da medula espinhal, raramente invadindo o parênquima medular. Apesar de ser uma lesão intramedular (aqui, para fins didáticos, incluindo os ependimomas da cauda equina), alguns ependimomas apresentam um componente exofítico. Ependimomas ocorrem de forma esporádica ou em associação com neurofibromatose 2. A associação com outras síndromes hereditárias é rara. Os ependimomas são classificados, de acordo com a OMS, em grau 1 (subependimoma e ependimoma mixopapilar, discutido separadamente); grau 2 (ependimoma "clássico", com subtipos histológicos; porém, sem significância clínico-patológica); e grau 3 (ependimoma anaplásico). Apesar dos diferentes graus histológicos, ainda não foi estabelecida nenhuma associação definitiva entre estes e o comportamento biológico do tumor na sobrevida[14,15].

Pacientes com ependimoma intramedular podem apresentar queixas inespecíficas durante anos, apesar de que uma deterioração aguda devido a hemorragia intratumoral é possível. Os sintomas mais comuns incluem dorsolombalgia, síndrome piramidal (espasticidade dos membros inferiores, hiperreflexia, clônus e Babinski) ataxia da marcha e distúrbio sensitivo/parestesia[16]. Em adultos, ependimomas intrarraquianos ocorrem com frequência semelhante[14], ou maior[17], do que ependimomas infratentoriais.

Metade dos ependimomas intrarraquianos são, de fato, intramedulares e outra metade está localizada na região do cone medular/cauda equina/*filum terminale*[18], onde o tipo mixopapilar é mais frequentemente encontrado. Em contrapartida, os ependimomas clássicos são comumente localizados na região cervical ou cervico-torácica[14].

Ependimomas extradurais, os quais têm origem em células ependimais heterotípicas, são raros[15].

Macroscopicamente, os ependimomas têm leve coloração amarronzada e uma textura esponjosa, ocasionalmente com depósitos de cálcio. Microscopicamente, trata-se de um glioma bem circunscrito e delineado, composto por pequenas células com núcleo redondo envoltas em uma matriz fibrilar. Zonas perivasculares anucleadas, conhecidas como pseudorosetas, são características e encontradas em praticamente todos os ependimomas; rosetas ependimárias podem ser encontradas em um quarto dos casos. O ependimoma clássico (grau 2) normalmente apresenta baixa densidade celular e baixa atividade mitótica. A imunorreatividade para GFAP é normalmente observada nas pseudorosetas e menos em outras partes do tumor. A expressão de proteína S100 e vimentina é típica e a imunorreatividade para EMA é encontrada em quase todos os ependimomas[14].

Na RM, há captação de contraste e, em T2, hiperintensidade em relação ao parênquima adjacente. A formação de cistos é comum e pode aparecer dentro do tumor, em suas margens ou relacionados a uma siringomielia adjacente. Cistos intratumorais podem conter proteína, necrose e produtos de degradação sanguínea. Os cistos

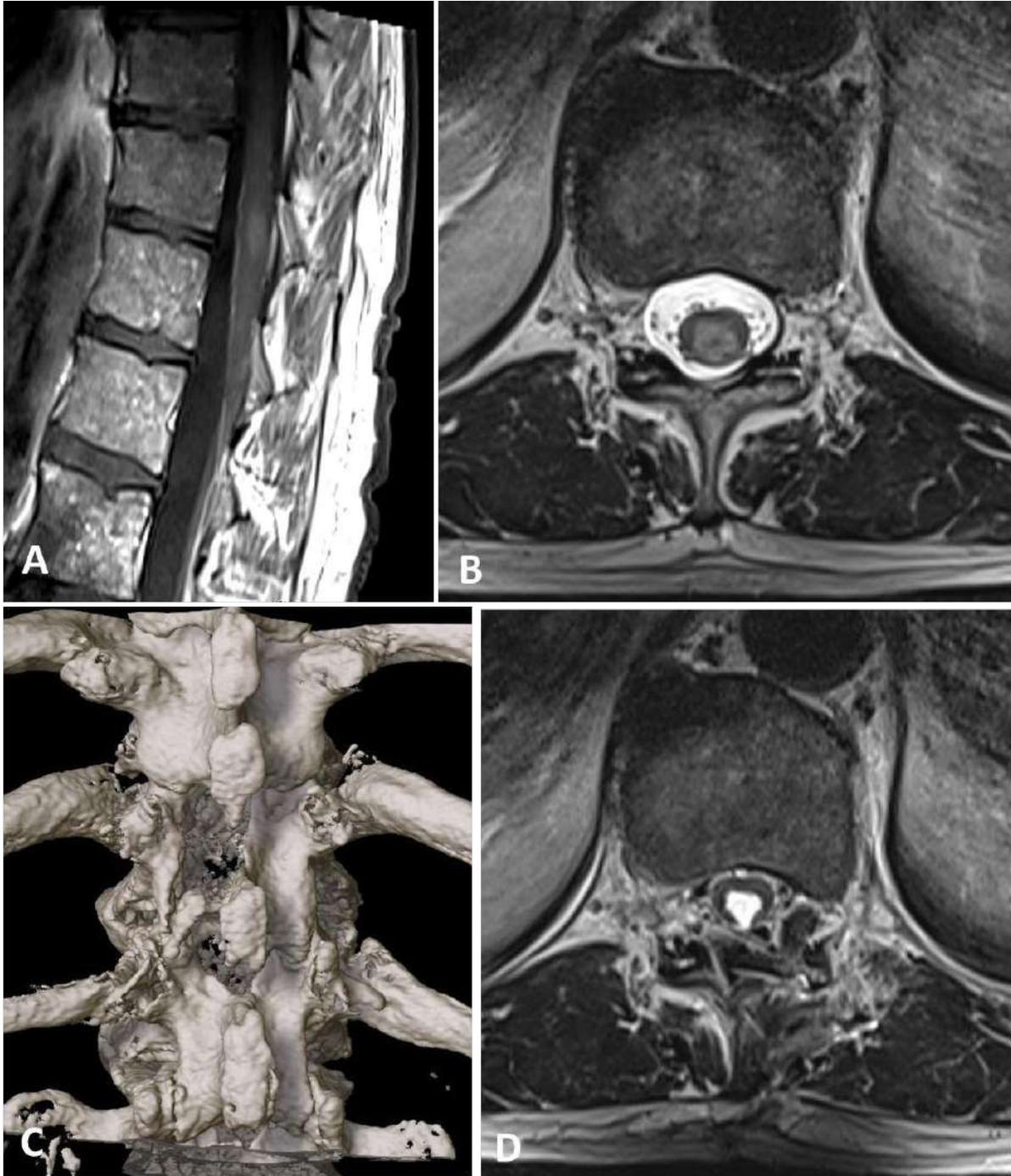



Figura 3: Ependimoma. Paciente do sexo masculino, 54 anos, com queixa inespecífica de dor em membro inferior esquerdo há 2 meses, sem déficit neurológico. **A**. RM T1+, sagital: lesão intramedular em nível T11/12 com leve captação de contraste; **B**. RM T2 axial: lesão intramedular hiperintensa, predominantemente em região dorsal da medula; **C**. reconstrução 3D de TC pós-operatória: o acesso cirúrgico foi feito via hemilaminectomia T11 esquerda. **D**. RM T2 axial pós-operatória: tumor completamente removido por via posterior, mielotomia mediana. Histopatologia: ependimoma, grau 1.

Fonte: Os autores, 2021.

propriamente ditos não captam contraste; porém, uma captação periférica de contraste pode ser vista, caso o cisto esteja envolto por tumor. A formação de siringomielia está relacionada à obstrução do canal central, resultando em cistos com intensidade de fluido cérebro-espinhal e com extensão além das margens do tumor. Hemorragia, especialmente ao longo da margem da massa tumoral, é comum e resulta em um depósito de hemossiderina hipointenso em T2 nas margens do tumor[6].

Enquanto lesões sintomáticas são indicadoras de cirurgia, não há uma definição quanto à indicação para cirurgia de ependimomas intramedulares assintomáticos. O *follow-up* com repetidos exames de RM é uma opção válida, porém há autores que indicam cirurgia para lesões assintomáticas, alegando que a maioria dos pacientes apresentam um quadro clínico semelhante no pré- e pós-operatório e que uma ressecção total está relacionada a baixa recidiva e bom prognóstico[15].

Deve-se tentar uma ressecção em bloco sempre que possível, evitando uma disseminação subaracnoidea de células tumorais[19].

Pacientes com ependimoma de alto grau devem receber radioterapia adjuvante. Para ressecções incompletas ou recidivas, tratamento conservador, re-operação ou radioterapia são opções que devem ser avaliadas de modo interdisciplinar e com o paciente. Devido ao baixo grau de recidivas após ressecção completa, tumores de baixo grau não devem ser irradiados nestes casos. O papel da quimioterapia no tratamento de ependimomas intrarraquianos ainda não está bem estabelecido.

De acordo com Klekamp[20], os seguintes fatores apresentam risco de morbidade permanente: nível torácico, idade avançada, história clínica de longa duração, hemorragia intratumoral, e cirurgia para recidivas. A longo prazo, a taxa de recidiva tem correlação com a extensão da ressecção cirúrgica e, assim, o objetivo cirúrgico deve ser uma ressecção completa segura.

## Ependimoma mixopapilar

Este subtipo (Figura 4) corresponde a 9 a 13% de todos os ependimomas e ocorre quase que exclusivamente na região do cone medular/cauda equina/*filum terminale*, sendo o tumor mais comum nesta região[14]. A localização em outros níveis da medula, intraventricular ou até mesmo no parênquima cerebral é rara e pode ocorrer primariamente ou devido a disseminação subaracnoidea[14]. Este tumor se origina na glia ependimária do *filum terminale* para, então, envolver a cauda equina e apenas raramente invade raízes nervosas ou o osso sacro[14]. Apesar de não ser um tumor necessariamente intramedular, ele será discutido aqui por questões didáticas.

A apresentação clínica clássica se caracteriza por dor local (lombalgia) de longa duração seguida por déficits sensomotores e da marcha, com distúrbios vegetativos dependendo da localização e tamanho do tumor[21].

O termo mixopapilar se refere à aparência histológica de áreas mucinosas (representadas pela hiperintensidade em T2) com o arranjo papilar das células tumorais formando pseudorosetas perivasculares.

Sua aparência macroscópica é lobulada, macia, cinza-amarronzada, frequentemente encapsulada. Uma consistência mais gelatinosa, formação de cistos e hemorragia intratumoral podem ocorrer. Microscopicamente, as células tumorais têm uma forma que varia de cuboide a alongada, estando arranjadas radialmente em uma forma papilar ao redor de núcleos fibrovasculares hialinizados. Há uma imunorreatividade difusa para GFAP, a expressão de S100 ou vimentina é típica e reação para CD99 e NCAM1 também é frequentemente vista. Imunorreatividade para citoqueratina AE1/AE3 também é comum[14].

A taxa de sobrevivência em 5 anos é de aproximadamente 98,4% após ressecção parcial ou total[14]. Recorrência ou metástases liquóricas podem ocorrer após ressecção incompleta[14]. A ressecção completa deve ser almejada e a radioterapia parece

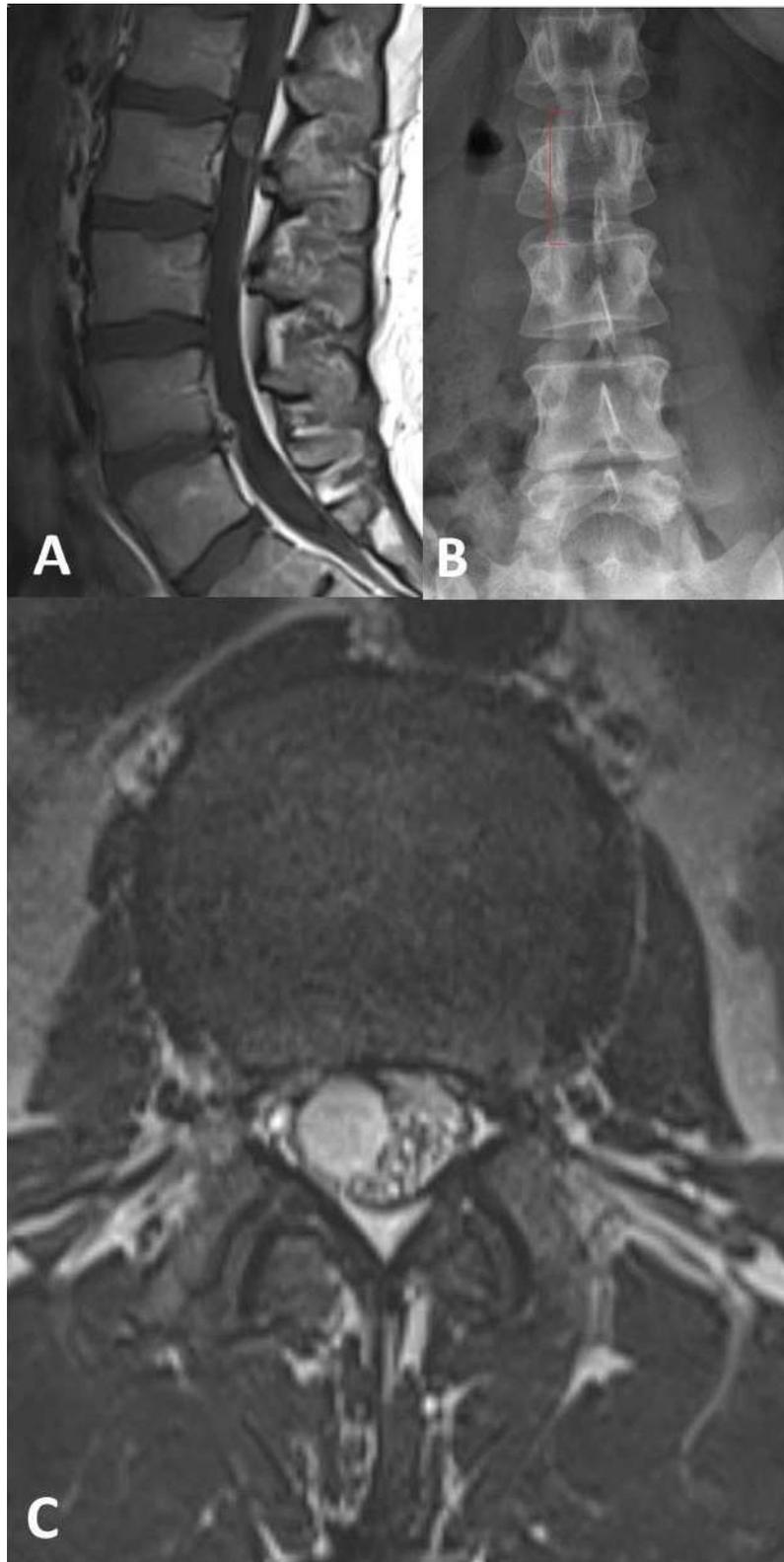



Figura 4: Ependimoma mixopapilar Paciente do sexo feminino, 29 anos, com ciatalgia de início agudo, parestesia transitória em ambos membros inferiores, predominante à direita, sem déficit motor ou vegetativo. **A**. RM T1+, sagital: tumor intradural em região da cauda equina com captação homogênea de contraste a nível L1/2; **B**. RM T2, axial: tumor mostra-se hiperintenso, com localização intradural à direita. **C**. radiografia AP pós-operatória: o tumor foi completamente ressecado via hemilaminectomia L2 e hemilaminectomia parcial L1 à direita, cujos limites cranial e caudal estão delimitados pela linha vermelha ao lado. Histopatologia: ependimoma mixopapilar, grau 1.

Fonte: Os autores, 2021.

ter um papel mais importante nos ependimomas mixopapilares do que nos outros ependimomas intramedulares[15], aumentando a sobrevida livre de progressão[14] e sendo reservada para os casos de ressecção incompleta[19].

A idade mais jovem parece ser o mais forte preditor de recorrência; porém, a expressão de EGFR tem sido citada como um marcador em potencial para recorrência[14].

Apesar da classificação grau 1, há uma taxa de disseminação metastática espinhal de 9% e cerebral de 6%[14].

## Astrocitomas

Sendo o tumor intramedular primário mais comum na população pediátrica e o segundo mais comum na população adulta, os astrocitomas intramedulares são, em 75% dos casos, de baixo grau e, em 25% dos casos, de alto grau[4]. Apenas 0,2 a 1,5% dos astrocitomas intramedulares são grau 4 (glioblastomas) [6]. Na maioria dos casos trata-se de um astrocitoma fibrilar (grau 2) com uma sobrevida de 5 anos superior a 70%[22].

Estes tumores normalmente são uma lesão solitária, mas outras lesões, inclusive de outro tipo histológico, podem estar presentes nos casos associados à neurofibromatose 1 ou 2[15].

Dor é o sintoma inicial mais comum mas ataxia da marcha e déficit motor também são frequentes e estão presentes em até 75% dos casos[15]. A apresentação clínica é a mesma para os astrocitomas de baixo e alto grau; porém, a evolução é muito mais rápida neste último grupo[15].

A apresentação radiográfica dos astrocitomas intramedulares é variada. Na RM, uma massa hiperintensa em T2, sem borda bem definida, e com uma extensão média de 4 corpos vertebrais é a aparência mais comum. Cistos estão presentes em menos da metade dos casos e, diferentemente dos astrocitomas intracranianos, pode haver uma captação moderada de contraste em qualquer grau histológico[6]. Em uma série de 19 pacientes com astrocitoma intramedular, 68% apresentaram uma captação não-homogênea de contraste; esta característica ajuda a diferenciar os astrocitomas intramedulares dos ependimomas[4]. Hemorragia intratumoral é, também ao contrário dos ependimomas, rara[6]. Outra característica que ajuda a diferenciar astrocitomas de ependimomas é a localização assimétrica e excêntrica dos astrocitomas em oposição à localização mais central dos ependimomas[10].

A apresentação radiológica é de tal modo variada, que mesmo os astrocitomas pilocíticos podem apresentar uma captação homogênea, não-homogênea ou mesmo nenhuma captação de contraste[10].

A extensão da ressecção cirúrgica ainda é um fator que gera debate. Os astrocitomas são, com exceção dos pilocíticos, tumores infiltrativos e, deste modo, uma ressecção radical é raramente possível; assim sendo, há quem sustente que o objetivo deve ser uma redução tumoral maior possível[15]. Entretanto, a relação entre o grau de ressecção e sobrevida livre de progressão e sobrevida geral ainda não está bem definida[22] e, deste modo, o fator prognóstico mais importante não é a extensão da ressecção mas, sim, o subtipo histológico[19,22,23]. Em uma série de 65 pacientes com astrocitoma intramedular, Klekamp e Samii[15] reportaram uma sobrevida de 1 e 5 anos de, respectivamente, 92% e 77% para tumores benignos; estes valores caíram para, respectivamente, 74% e 27% para os tumores malignos.

Em um estudo retrospectivo de 83 pacientes, Fakhreddine[23] mostrou que quimioterapia estava associada a uma maior sobrevida, livre de progressão, mas sem aumento significativo na sobrevida geral.

A radioterapia adjuvante, com doses fracionadas de 45 a 50Gy[19], pode ser administrada tanto após a cirurgia, quanto para recidiva ou ambos[24,25] e está reservada para tumores de alto grau. A radioterapia tem mostrado ser capaz de diminuir as taxas de recorrência[26,27] e de aumentar

a sobrevida geral[28]. Não há, atualmente, indicação para radioterapia adjuvante no tratamento de astrocitomas intramedulares de baixo grau.

## Hemangioblastoma

Representando 5% dos tumores intramedulares[1], os hemangioblastomas (Figura 5) são, depois dos ependimomas e astrocitomas, o terceiro tipo de tumor intramedular mais comum. Hemangioblastomas podem aparecer tanto em casos esporádicos como associados à Síndrome de von Hippel Lindau (VHL) e a Tabela 2 ilustra algumas diferenças entre ambos.

Hemangioblastomas são lesões benignas, de crescimento lento, classificadas como grau 1 e caracterizadas por células estromais neoplásicas e abundância de pequenos vasos, ocorrendo comumente no tronco encefálico, no cerebelo ou na medula espinhal[14].

Enquanto as células estromais formam o componente neoplásico do hemangioblastoma, outras células não-neoplásicas (células endoteliais, pericitos e linfócitos) parecem ter origem devido a uma angiogênese reativa resultada de uma sinalização parácrina a partir das células neoplásicas[14].

Em todo caso de hemangioblastoma é recomendada uma triagem genética para síndrome VHL[14,15], uma vez que os casos sindrômicos devem ser acompanhados mais de perto com RM anual do eixo neural[15], assim como por outras especialidades,como oftalmologia e cirurgia geral.

A localização do tumor dentro do espaço intrarraquiano é variável e os hemangioblastomas podem ser completamente intramedulares (30%), parcialmente intra-/extramedulares (50 a 55%) ou completamente extramedulares (15 a 20%)[1].

Uma característica típica é a apresentação clínica: uma vez que os hemangioblastomas frequentemente crescem adjacentes à superfície pial na coluna posterior (de onde recebem seu abastecimento arterial[6]), déficits sensitivos, especialmente distúrbios progressivos da propriocepção, são comuns[13].

Na RM, o hemangioblastoma apresenta isointensidade em T1 e hiperintensidade em T2 com um nódulo hipervascular que apresenta uma captação homogênea de contraste. Entretanto, estas características podem ser bastante variáveis devido a hemorragia intratumoral ou, especialmente em tumores maiores que 1,5 cm, devido ao efeito de *flow void* vascular[6]. Edema perifocal e presença de siringomielia ou cistos também são típicos.

Na angiografia, há uma dilatação das artérias que suprem o tumor, uma captação nodular intensa e uma drenagem venosa precoce; todavia, este exame deve ser realizado somente nos casos em que uma embolização pré-operatória é considerada.

O hemangioblastoma costuma assumir, como citado, uma posição mais posterior na medula espinhal e, assim, está normalmente localizado posterior ao ligamento denteado[29]. Sua ressecção cirúrgica é considerada como um procedimento cirúrgico seguro[30] com 96% dos casos mostrando uma estabilidade ou melhora do quadro clínico a longo prazo[24], de modo que lesões sintomáticas ou com aumento de tamanho nos exames de imagem devem ser operadas. A taxa de recorrência após ressecção cirúrgica é de 5,5%[24].

Quanto à cirurgia para lesões assintomáticas, não há um consenso. Após análise de 17 hemangioblastomas assintomáticos, Kim[30] propôs que tumores com volume maior que 500mm$^3$ devem ser ressecados independentemente da presença de sintomas ou déficits neurológicos, já que lesões maiores estão associadas ao desenvolvimento de sintomas e a piores resultados funcionais.

Radioterapia adjuvante parece ter melhores resultados para casos de síndrome VHL do que para casos esporádicos e deve ser considerada como tratamento para tumor residual, recidiva[31] ou múltiplos tumores com um acometimento medular extenso[24].

Por último, a radiocirurgia estereotáxica se mostra como alternativa ao tratamento cirúrgico,

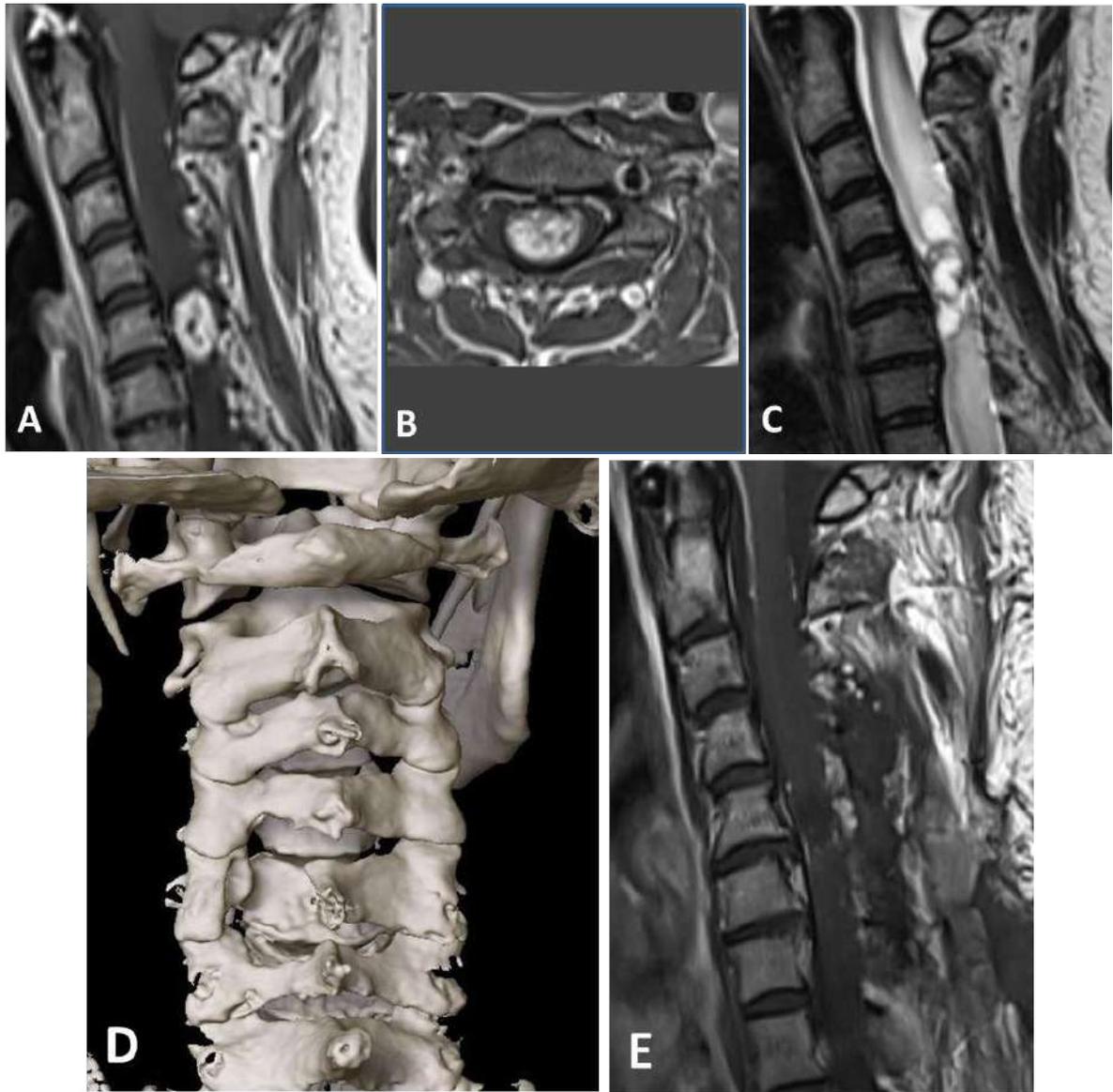



Figura 5: Hemangioblastoma. Paciente do sexo feminino, 48 anos, síndrome de VHL diagnosticada após ressecção de um hemangioblastoma cerebelar 10 anos antes. Detecção de crescimento tumoral a nível C5 na RM de controle. Paciente com leve ataxia, mas sem déficit sensitivo-motor ou vegetativo. **A**. RM T1+ sagittal; **B**. RM T1+ axial: lesão intramedular com captação não-homogênea de contraste, com tamanho cranio-caudal de 17mm, ocupando quase que toda a secção medular transversal; **C**. RM T2 sagital: presença de edema medular com extensão até vários níveis cranialmente e caudalmente assim como presença de cistos adjacentes ao tumor (em nível C4 e C6); além disso, observa-se área hipointensa ao redor da massa tumoral, compatível com depósito de hemossiderina; **D**. reconstrução 3D de TC pós-operatória: acesso feito via hemilaminectomia C5 esquerda com hemilaminectomia parcial C4 e C6; e **E**. RM T1+ sagital pós-operatória: lesão completamente ressecada. Histopatologia: hemangioblastoma, grau 1.

Fonte: Os autores, 2021.

| | **Esporádico** | **Síndrome de von Hippel Lindau** |
|---|---|---|
| Frequência | 70% | 30% |
| Idade | 35-40 anos | 25-35 anos |
| inativação do gene VHL | presente | presente |
| Quantidade de lesões | normalemente única | frequentemente múltiplas |
| Localização mais frequente | cervical e torácica | cervical |

Tabela 2: Hemangioblastoma: casos esporádicos x síndrome VHL.

Fonte: Os autores, 2021.

caso este seja contra-indicado. Em uma revisão sistemática da literatura[24], o tratamento com radiocirurgia estereotáxica mostrou uma constância (42%) ou redução (56%) do tamanho tumoral com baixa ocorrência de efeitos adversos no longo prazo e apenas 2% de progressão tumoral.

## TUMORES INTRADURAIS, EXTRAMEDULARES

### Meningioma

Meningiomas intrarraquianos (Figura 6) são tumores que costumam apresentar crescimento lento com a maioria sendo classificada como grau 1, enquanto formas agressivas de grau 2 ou 3 são raras[6,32].

No gênero feminino (com relação de até 9:1[33]) a exposição à radiação ionizante, terapia de reposição hormonal e neurofibromatose são fatores de risco reconhecidos[7].

Os casos isolados e com lesão única são mais comuns, mas lesões múltiplas, especialmente nos casos de neurofibromatose 2, podem ocorrer.

A coluna torácica é, com 80% dos casos, o local mais afetado[14,33].

Em uma série de 180 meningiomas intrarraquianos[15], dor e disestesia foram os sintomas iniciais mais comuns, enquanto distúrbios motores e da marcha foram a principal queixa no momento do diagnóstico em 67% dos casos, distúrbios esfincterianos estiveram presentes em 40%.

A histologia dos meningiomas intrarraquianos e intracranianos é, com mais de 15 subtipos, similar[33]. Em uma série de 33 pacientes com meningiomas intrarraquianos, os subtipos psamomatoso, fibroblástico e meningotelial foram, nesta ordem, os mais comuns, com o primeiro estando associado a um desfecho pós-operatório pior[33].

Macroscopicamente, são tumores firmes, bem demarcados e com adesão à dura-máter. Na microscopia há, na maioria dos casos, uma positividade para o antígeno epitelial de membrana (EMA, epithelial membrane antigen) e para o receptor de somatostatina 2A. A vimentina é positiva em todos os tumores, mas não é específica. Os índices mitóticos e de proliferação Ki-67 têm correlação com a taxa de crescimento tumoral. Outras características como a presença de desmossomos e proteína S100 variam de acordo com o subtipo histológico[14].

A RM é o padrão-ouro, onde o tumor se apresenta isointenso a hipointenso em T1 e hiperintenso em T2 com intensa captação de contraste. A captação de contraste na dura-máter além da massa tumoral propriamente dita é chamada de cauda dural (do inglês, *dural tail*) e é uma característica típica dos meningiomas; esta cauda dural, porém, corresponde a tecido fibrovascular reativo e não necessariamente a uma infiltração tumoral[14]. Áreas de calcificação se apresentam hipointensas em todas as sequências mas são melhor visualizadas na TC; este é um fator importante e deve sempre ser avaliado ao planejar a cirurgia.

A ressecção cirúrgica completa é o tratamento de escolha e é obtida em 82 a 98% dos casos, uma vez que a maioria dos meningiomas apresenta um plano de clivagem claro[34]. Porém, a presença de calcificação tumoral[34] e o meningioma em placa[35] são dois fatores que não só dificultam uma ressecção completa como, também, estão associados a maior morbidade. Com a ressecção completa sendo o objetivo cirúrgico, não há vantagem de uma ressecção Simpson 1 em relação à Simpson 2[34].

A cicatriz/fibrose ou acometimento aracnoide extenso como nos casos de recorrência, meningioma de alto grau ou meningioma em placa são fatores independentes relacionados a uma deterioração neurológica pós-cirúrgica[34,35].

A radiocirurgia estereotáxica apresenta bom controle local e é uma opção para os casos de recidiva, de tumores de alto grau ou quando a cirurgia é contra-indicada. A maioria dos pacientes apresentam, com a radiocirurgia, um quadro neurológico estável e a mielopatia pós-radiação é rara e, quando presente, costuma ser passageira[34].

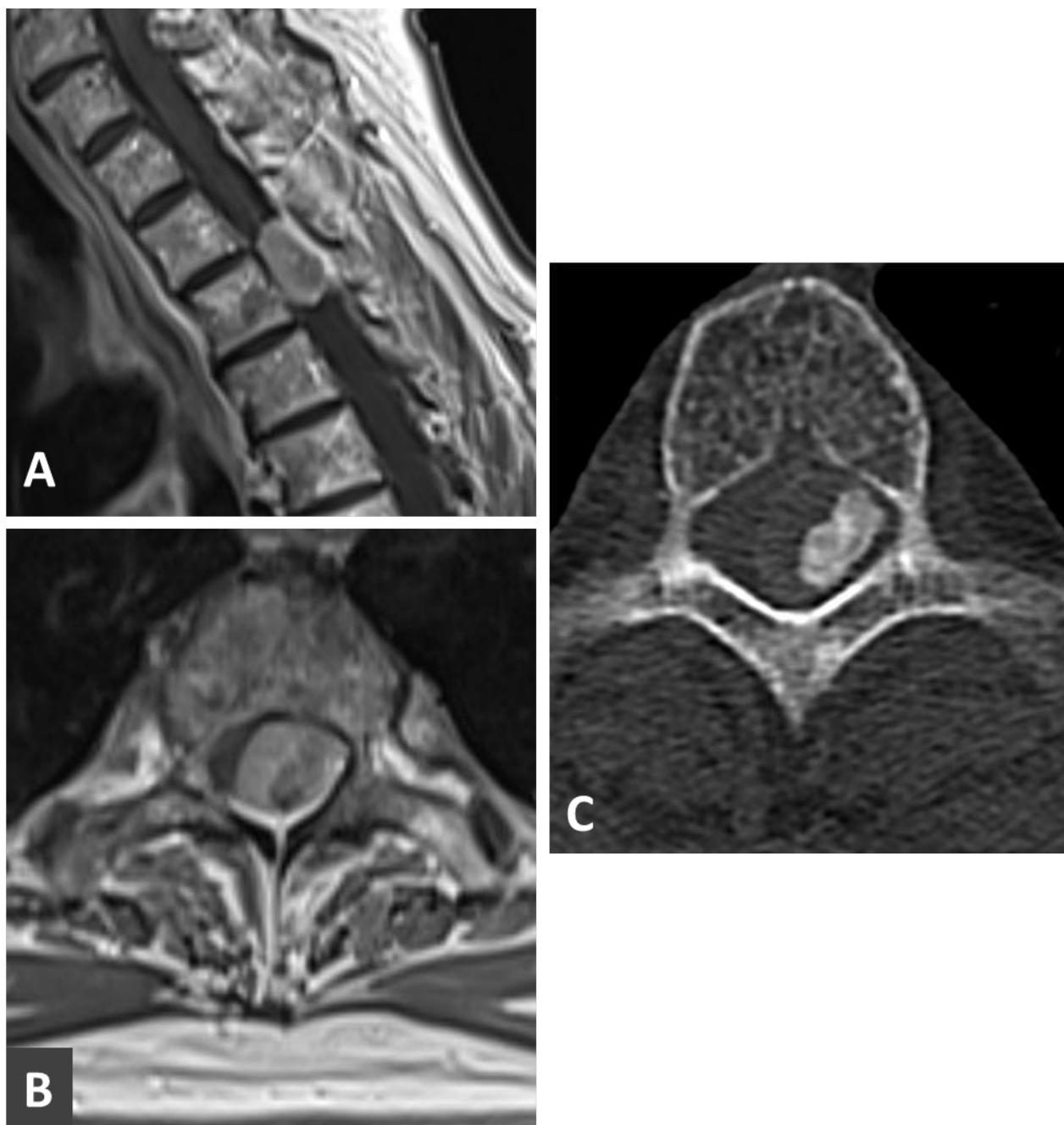



Figura 6: Meningioma. Paciente do sexo feminino, 79 anos, há meses com dor progrediente em região torácica dorsal com irradiação ventral bilateral. **A**. RM T1+ sagittal; **B**. RM T1+ axial: lesão intradural/extramedular bem circunscrita com captação ávida de contraste em nível T3, localizada posterolateralmente à esquerda da medula espinhal; em meio à área contrastada nota-se região hipointensa, correspondente a calcificação; e **C**. TC axial: área calcificada em porcão lateral do tumor. O tumor foi completamente ressecado por via interlaminar (hemilaminectomia parcial) T2/T3 esquerda. Histopatologia: meningioma psamomatoso, grau 1.

Fonte: Os autores, 2021.

## Schwannoma

Schwannomas intrarraquianos (Figura 7) são tumores de crescimento lento (taxa de crescimento de 2 a 7%/ano[6]) com origem, normalmente, nos ramos dorsais. Na maioria dos casos, são tumores isolados, mas na neurofibromatose 2 ou schwannomatose são múltiplos[14].

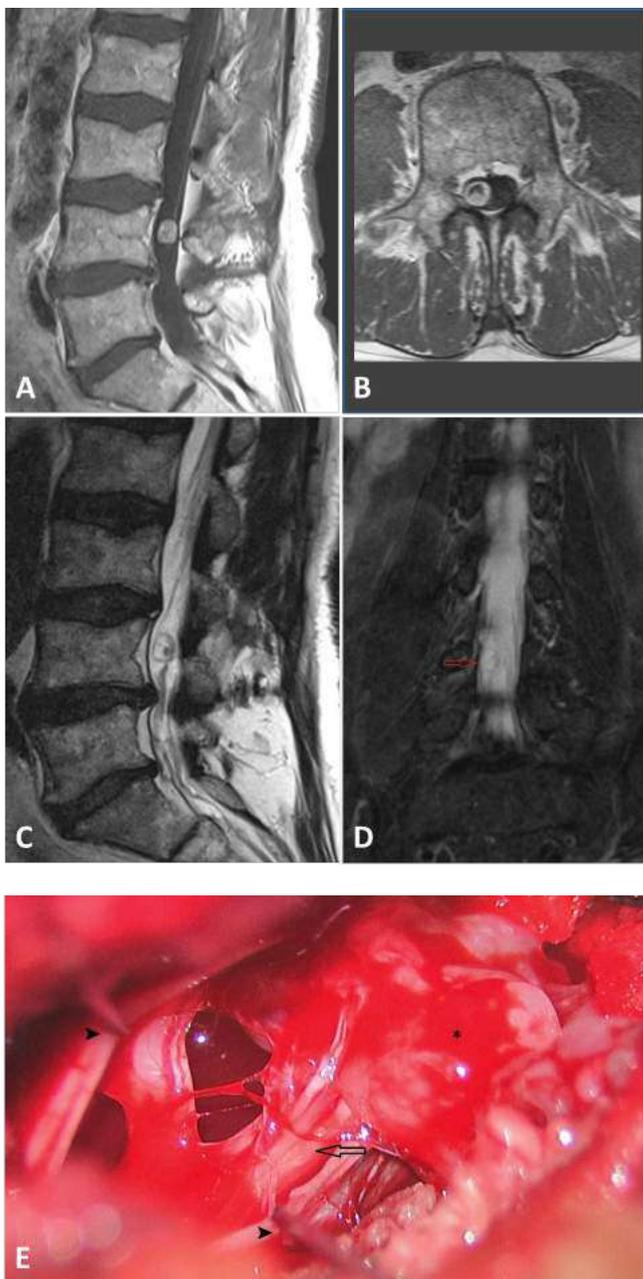



Figura 7: Schwannoma. Paciente do sexo masculino, 69 anos, com queixa de lombociatalgia à direita com irradiação ao longo do dermátomo L5 há 4 semanas. Ao exame neurológico apresenta disestesia no hálux direito; nenhum déficit motor ou vegetativo. **A**. RM T1+ sagittal; **B**. RM T1+ axial: lesão intradural a nível L4 à direita com captação não-homogênea de contraste; **C**. RM T2 sagital: tumor com hiperintensidade central compatível com componente mixoide (DD pequena transformação cística); **D**. RM T2 STIR coronal: tumor com origem em raíz L5 direita. Tumor ressecado via acesso interlaminar (hemilaminectomia parcial L4 e L5) direita; e **E**. imagem microcirúrgica: asterisco, tumor; seta, raiz L5 direita; cabeças de seta: bordas da dura-máter com sutura de retenção. A disestesia no dermátomo L5 distal permaneceu inalterada, houve melhora completa da dor e nenhum novo déficit neurológico. No décimo dia de pós-operatório o paciente apresentou coleção subcutânea e cefaleia. Após cirurgia de revisão para tratamento de fístula liquórica houve melhora completa dos sintomas. Histologia: schwannoma, grau 1.

Fonte: Os autores, 2021.

A apresentação clínica se dá normalmente por dor e parestesia relacionada ao dermátomo do nervo afetado, enquanto sintomas relacionados à compressão medular podem ocorrer nos casos de tumores grandes[6].

Os schwannomas são, em sua grande maioria, tumores benignos (grau 1) e subtipos malignos são raros[13].

Microscopicamente, são tumores bifásicos com um componente altamente celular (Antoni A) e outro componente mixoide, hipocelular (Antoni B). Há uma imunorreação expressiva para a proteína S100, presente em todos os casos.

Os schwannomas intrarraquianos podem, quando grandes, apresentar uma forma de halter, englobando os espaços intra e extradural. Nestes casos, observa-se na TC um alargamento e remodelamento do forame intervertebral correspondente. Tumores grandes também podem apresentar uma transformação cística ou hemorrágica, o que causa uma heterogeneidade na RM, onde os schwannomas costumam apresentar uma captação difusa de contraste. Outras características na RM são a isointensidade em T1, enquanto a sequência T2 pode apresentar uma hiperintensidade leve (por predominância de componentes Antoni A) ou alta (com predominância do componente Antoni B), atingindo um máximo de hiperintensidade em áreas de degeneração cística[6].

Sendo lesões benignas e de crescimento lento, a indicação para cirurgia se dá por lesões sintomáticas ou que apresentam crescimento significativo nos exames de RM[15].

## Tumores extradurais

O diagnóstico diferencial de uma lesão ocupante de espaço, isto é, com efeito de massa, no espaço intrarraquiano extradural é muito variado e inclui doença degenerativa da coluna, hematoma, infecção/abscesso e tumores. Deste modo, a anamnese deve ser detalhada e incluir uso de drogas, imunossupressão, infiltração/injeção local, uso de anticoagulantes/antiplaquetários, história prévia incluindo familiar (especialmente quanto a tumores) e duração dos sintomas.

Enquanto os tumores intrarraquianos extradurais primários são raros e correspondem a somente 4% de todos os tumores intrarraquianos[6], a maioria dos tumores extradurais se dá por doença metastática (Figuras 1 e 8), com localização na coluna torácica em 60% dos casos (30% lumbosacral e 10% cervical)[12]. Exemplos de tumores primários benignos e malignos[36-38] estão listados na Tabela 3:

Figura 8: Sarcoma granulocítico (cloroma). Paciente do sexo masculino, 20 anos, com pancitopenia detectada durante exames diagnósticos para cólica renal. Durante punção de medula óssea (suspeita de leucemia mieloide aguda) houve uma piora significativa da dor, acompanhada de paraplegia aguda. **A**. RM T2 sagital: lesões extradurais localizadas posteriormente no canal vertebral com compressão medular em vários níveis, principalmente T7/8; **B**. RM T1+ axial: corte ao nível de compressão máxima mostrando tumor com captação homogênea de contraste ocupando todo o aspecto posterior do canal vertebral. Realizou-se uma hemilaminectomia T5-T8 de emergência com decompressão do canal vertebral e ressecção parcial do tumor. Paciente foi encaminhado para departamento oncológico em outro hospital. Histologia: tumor blástico maligno, correspondente a manifestação extradural de leucemia mieloide aguda.

Fonte: Os autores, 2021.

| Benignos | Malignos |
|---|---|
| Osteoma osteoide | Cordoma |
| Osteoblastoma | Mieloma múltiplo |
| Osteocondroma | Osteossarcoma |
| Hemangioma | Condrossarcoma |
| cisto ósseo aneurismático | Sarcoma de Ewing |
| Tumor ósseo de células gigantes | Linfoma |
| Granuloma eosinofílico | Plasmocitoma |

Tabela 3: Tumores primários extradurais.

Fonte: Adaptado de Kelley *et al.*, 2007[36]; Ahlhelm *et al.*, 2006[37]; e, Spirig *et al.*, 2011[38].

Atenção especial deve ser dada à doença metastática, porque com o avanço nas terapias oncológicas, a mortalidade geral devido ao câncer tem diminuído[22]. Deste modo, com um aumento na expectativa de vida destes pacientes e uma diminuição da mortalidade associada ao tumor de origem nos últimos anos, tem-se uma maior ocorrência de doenças metastáticas. Assim sendo, os pacientes que outrora recebiam um tratamento paliativo apresentam maior sobrevida e podem, assim, receber um tratamento mais agressivo, levando a um maior controle local e a uma melhor qualidade de vida.

Como a maioria dos pacientes com tumor intrarraquiano extradural apresenta dor, radiografia da coluna em AP e perfil são, normalmente, o primeiro exame solicitado a nível de atendimento básico. A radiografia, porém, não tem grande valor diagnóstico e pode apresentar alterações somente em caso de tumores com alteração óssea vertebral incluindo fraturas patológicas (perfil) e apagamento de margem pedicular (Fig. 1D). A TC é um exame amplamente disponível e, devido ao frequente envolvimento ósseo destes tumores, traz informações importantes (por exemplo, diferenciação de lesão osteolítica e osteoblástica, alargamento de forame intervertebral e calcificação) que ajudam no diagnóstico diferencial e também auxiliam no planejamento cirúrgico, especialmente se uma cirurgia estabilizadora for necessária. Informações valiosas trazidas pela RM incluem o grau de compressão medular, presença de mielopatia, a extensão e localização precisa do tumor no espaço extradural, padrão de captação de contraste, detecção de outras lesões menores possivelmente assintomáticas. A angiografia com embolização tumoral pré-operatória é reservada às metástases altamente vasculares (como carcinoma de célula renal, melanoma e tumores tireoidianos) caso uma cirurgia mais invasiva como uma ressecção em bloco for planejada[22].

Um fator muito importante e que deve ser sempre avaliado no paciente com metástase vertebral é a estabilidade da coluna, definida pela *Spine Oncology Study Group* como "a perda da integridade da coluna vertebral como resultado de um processo neoplásico que está associado com dor relacionada ao movimento, com deformidade sintomática ou progressiva, e/ou com comprometimento neuronal em circunstância fisiológica". Nestas circunstâncias, caso não tratada, a instabilidade da coluna pode progredir e resultar em deformidade e possível deterioração neurológica[22].

O tratamento da doença metastática inclui, como em todos os casos oncológicos, uma abordagem interdisciplinar e inclui cirurgia (descompressão, estabilização/fusão com ou sem vertebrectomia e biópsia), biópsia por agulha, vertebroplastia, cifoplastia, radioterapia e quimioterapia, assim como analgesia adequada.

A radioterapia é eficaz no tratamento da dor e na melhora da função neurológica e tem papel importantíssimo no tratamento das metástases da coluna vertebral, mas caso haja instabilidade da coluna não trará uma melhora satisfatória da dor. A Tabela 4 mostra exemplos de tumores sensíveis e resistentes à radiação[22].

| Altamente radiosensíveis | Radiosensíveis | Radioresistentes |
|---|---|---|
| Linfoma | Mama | Renal |
| Mieloma múltiplo | Próstata | Tireoide |
| Seminoma | Ovário | Hepatocelular |
| Câncer de pulmão de pequenas células | Tumores neuroendócrinos | Câncer de pulmão de não-pequenas células |
| | | Melanoma |
| | | Sarcoma |

Tabela 4: Exemplos de tumores radiossensíveis e radioresistentes.

Fonte: Adaptado de Kelft, 2016[22].

Os corticosteroides são também eficazes no tratamento da dor neoplásica.

## Tratamento

A constante evolução das modalidades terapêuticas tanto cirúrgicas como não-cirúrgicas nos traz um maior leque de possibilidades para abordar diferentes tipos de patologias intrarraquianas. O tratamento de um tumor intrarraquiano deve ser feito sempre de maneira orientada a cada caso específico, haja visto que, para a maioria das patologias, não existe um consenso quanto à melhor conduta terapêutica, especialmente nos casos assintomáticos.

Tendo em vista a complexidade anatômica e fisiológica do SNC, um conhecimento profundo da anatomia vertebral/medular/vascular e da localização dos tratos na medula espinhal são mandatórios para uma cirurgia bem sucedida. Deste modo, recomenda-se que cirurgias complexas sejam realizadas apenas em centros com experiência nestes casos.

Quando o diagnóstico de um tumor intrarraquiano for feito, os seguintes aspectos devem ser estudados:

- localização: quanto aos diferentes compartimentos intrarraquianos extradural, intradural, intramedular);
- em relação ao segmento/nível espinhal: ventral/lateral/dorsal/central à medula espinhal ou dura-máter:
- etiologias mais prováveis;
- expectativas do paciente;
- qual a urgência do caso;
- ressecção cirúrgica completa x parcial x biópsia;
- objetivo da cirurgia (histopatologia, remoção do efeito de massa ou estabilização); e
- o tamanho/complexidade da cirurgia proposta.

Independente de qual seja o caso, uma abordagem interdisciplinar (incluindo Neurocirurgia, Neurologia, Neurorradiologia, Neuro-oncologia, Radioterapia, Fisioterapia) é mandatória para oferecer o melhor tratamento para cada caso específico.

Os riscos inerentes a uma cirurgia para ressecção de um tumor intrarraquiano diminuíram consideravelmente nas últimas décadas devido à evolução das técnicas microcirúrgicas, de neuromonitorização e à detecção dos tumores em estágios mais precoces. Mesmo assim, a necessidade de manipulação direta ou indireta da medula espinhal e seus tratos ainda representa um risco para o desenvolvimento de déficits neurológicos novos ou piora daqueles já existentes. Levando isto em consideração, o *Spine Oncology Study Group* recomenda *follow-up* clínico-radiográfico para tumores intramedulares assintomáticos/incidentais[39].

Por outro lado, a presença de sinais e/ou sintomas relacionados ao tumor são uma indicação para tratamento cirúrgico. Ainda, tumores assintomáticos que mostram um crescimento nos exames de imagem de controle, edema perifocal, sinais de mielopatia ou de siringomielia devem ser avaliados de forma muito criteriosa quanto à indicação para cirurgia ou continuidade do tratamento conservador. Também, nestes casos,

o tratamento deve ser baseado não somente em uma avaliação interdisciplinar como, também, após discussão detalhada com o paciente sobre os prós e contras de cada opção.

## Acesso cirúrgico

O acesso cirúrgico aos tumores intrarraquianos se dá principalmente por via posterior, para a qual o decúbito ventral é o mais utilizado. A posição semi-sentada também pode ser usada para o acesso dorsal à coluna cervical e seu uso é baseado, principalmente, na experiência e preferência do cirurgião, ciente da possibilidade de embolia gasosa, sendo necessário cateter de infusão no átrio direito para aspirar, emergencialmente, o ar do ventrículo direito. Outros acessos como cervical anterior, torácico, abdominal e retroperitoneal são mais invasivos e menos utilizados. Porém, tumores localizados ventralmente à medula espinhal (ou seja, ao ligamento denteado) ou ventralmente à dura-máter podem ser melhor abordados por via anterior, especialmente no caso de tumores calcificados. Ainda, uma via que não a posterior pode ser escolhida em determinados casos onde a ressecção de uma ou mais vértebras (espondilectomia), com subsequente fusão e estabilização, for desejada.

O acesso posterior pode dar-se por diferentes técnicas, como por via interlaminar, hemilaminectomia parcial ou total, laminectomia, laminoplastia. Sempre que possível, deve-se atentar para a preservação da estabilidade da coluna vertebral através da preservação das articulações facetárias e dos ligamentos interespinhais e supraespinhais. Na nossa experiência, um acesso posterior unilateral é, na maioria dos casos, suficiente para uma exposição além da linha média até o forame intervertebral com preservação não só dos ligamentos posteriores como, também, da musculatura dorsal contralateral. Porém, uma extensão do acesso cirúrgico tanto a nível de incisão musculocutanea quanto a nível de ressecção óssea uni/bilateral pode ser necessária.

O controle radiológico do nível vertebral a ser operado ocorre sempre em, no mínimo, dois estágios: no planejamento da incisão da pele (pré-operatoriamente) e após a exposição das lâminas vertebrais (intraoperatoriamente).

Uma vez feita a exposição da dura-máter, deve-se fazer uma hemostasia cuidadosa. O uso de cotonoide com agentes hemostáticos (como Floseal®) lateralmente à dura-máter é útil durante a parte intradural da cirurgia. A incisão da dura-máter deve ocorrer somente após o controle hemostático epidural e deve ser feita com a preservação da aracnoide. Suturas de retenção irão manter as bordas durais afastadas. Somente então ocorrerá a incisão da aracnoide e dos seus septos com a exposição da medula espinhal e das raízes nervosas.

Após a ressecção tumoral e hemostasia meticulosa, a dura-máter deve ser suturada de modo impermeável e, se necessário, com uso adicional de agentes tais como cola de fibrina, selantes, músculo/gordura. A impermeabilidade pode ser verificada com o uso da manobra de Valsalva pelo anestesiologista. Nós recomendamos repouso de 3 dias em decúbito dorsal a fim de evitar fístula liquórica. Drenos cirúrgicos devem ser utilizados sem sucção/vácuo, a não ser que a cirurgia tenha sido efetuada para remoção de tumor extradural e sem violação da dura-máter.

## Neuromonitorização

Como as cirurgias para tumores intrarraquianos colocam a medula espinhal sob risco de lesão devido à sua mobilização e dissecção, a neuromonitorização intraoperatória com potenciais evocados é mandatória. O objetivo da neuromonitorização é o reconhecimento de anormalidades motoras e sensoriais em um estágio precoce e ainda reversível. Atualmente, os parâmetros mais utilizados são: o potencial evocado somatossensitivo (PESS, ou SEP – somatosensory evoked potential); o potencial evocado motor (MEP, *motor evoked potential*) e ondas D (D-*waves*), para vias motoras através dos membros e do espaço epidural, respectivamente; e o mapeamento das colunas dorsais com microestimulação para a

determinação de áreas específicas como, por exemplo, o sulco mediano posterior para guiar uma mielotomia mediana[40].

Caso haja uma deterioração dos parâmetros, o cirurgião deve ter conhecimento sobre as possíveis causas para tal e como revertê-las. Algumas ações que podem reverter a piora dos parâmetros de neuromonitorização e, assim, melhorar os resultados funcionais são[27,40,41]:

- excluir problemas técnicos (por exemplo, deslocamento de eletrodo);
- pausar o procedimento cirúrgico por até 30 min com a remoção de qualquer material que possa exercer pressão sobre a medula (agentes hemostáticos como celulose oxidada, cotonoide e suturas);
- otimizar a perfusão tecidual através do aumento da pressão arterial média; e
- irrigação da medula espinhal com soro fisiológico morno ou papaverina.

Para o acesso cervical posterior, deve-se iniciar a neuromonitorização com o paciente ainda em decúbito dorsal, ou seja, antes de virá-lo em decúbito ventral. Nestes casos, quando o paciente é posto em decúbito ventral com a cabeça em um fixador craniano tipo Mayfield, a medula espinhal pode ser colocada em risco devido a um mal posicionamento do paciente com hiperextensão cervical. Uma queda de potencial na neuromonitorização, comparada com o estudo em inicial em decúbito dorsal (posição fisiológica e supina), indica a necessidade de ajuste/correção da posição do paciente na mesa de cirurgia.

## Corticosteroides

Não há consenso na literatura quanto ao uso de corticosteroides no perioperatório dos pacientes com tumor intrarraquiano e nem quanto à dosagem ideal. No nosso departamento, todo paciente com tumor intradural (exceto na presença de contraindicação clara) ou epidural (dependendo do grau de compressão da medula) recebe dexametasona perioperatória. Dependendo do grau de compressão ou edema medular, indicamos um *bolus* de 20 a 40 mg seguido de uma dosagem de 8 mg três vezes ao dia, a qual é reduzida gradualmente até sua suspensão completa.

## CONCLUSÃO

Tumores intrarraquianos correspondem a uma pequena fração dos tumores que envolvem o SNC e a dor é o sintoma mais comum. Um reconhecimento precoce, em estágios iniciais da doença, é possível devido à maior disponibilidade de exames radiológicos possibilitando, indiretamente, melhores resultados cirúrgicos, uma vez que a presença de déficits neurológicos é um dos principais preditores de resultado. Cirurgia é o tratamento de escolha para a maioria dos tumores sintomáticos. Não há recomendação clara para tratamento de tumores assintomáticos e a decisão sobre terapia invasiva ou exames de controle deve ser direcionada para cada caso específico após discussão interdisciplinar e com o paciente. O acesso cirúrgico para tumores intrarraquianos deve ser feito levando em consideração a estabilidade da coluna vertebral e um conhecimento anatômico e funcional profundo tanto vertebral como medular e é essencial para resultados satisfatórios, de modo que o tratamento destes tumores deve ocorrer somente em centros especializados.

## REFERÊNCIAS


01. Newton HB. Overview of Spinal Cord Tumor Epidemiology. In: Newton HB, ed. Handbook of Neuro-Oncology Neuroimaging. 2º edição. Elsevier; 2016. p. 35–9.

02. Arnautović KI, Gokaslan ZL. Spinal Cord Tumors. Spring. 2019.

03. Chamberlain MC, Tredway TL. Adult primary intradural spinal cord tumors: a review. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011;11(3):320-328.

04. Ogunlade J, Wiginton JG 4th, Elia C, Odell T, Rao SC. Primary Spinal Astrocytomas: A Literature Review. Cureus. 2019;11(7):e5247.

05. Tish S, Habboub G, Lang M, *et al*. The epidemiology of spinal schwannoma in the United States between 2006 and 2014. Journal of Neurosurgery: Spine. 2020;32(5):661–666.

06. Ledbetter LN, Leever JD. Imaging of Intraspinal Tumors. Radiologic Clinics of North America. 2019;57(2):341–357.

07. Bydon M, Gokaslan ZL. Spinal Meningioma Resection. World Neurosurg. 2015;83(6):1032–1033.

08. Boussios S, Cooke D, Hayward C, *et al*. Metastatic Spinal Cord Compression: Unraveling the Diagnostic and Therapeutic Challenges. Anticancer Res. 2018;38(9):4987–4997.

09. Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression. The Lancet Neurology. 2008;7(5):459–466.

10. Tonn J-C, Grossman SA, Rutka JT, Westphal M. Neuro-Oncology of CNS Tumors . Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2006.

11. Ruppert LM. Malignant Spinal Cord Compression. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America. 2017;28(1):101–114.

12. Zukas AM, Schiff D. Epidural Spinal Cord Compression in Adult Neoplasms. In: Newton HB, ed. Handbook of Neuro-Oncology Neuroimaging. 2a edição. Elsevier; 2016. p. 59–62.

13. Grimm S, Chamberlain MC. Adult primary spinal cord tumors. Expert Review of Neurotherapeutics. 2009;9(10):1487–1495.

14. Weltgesundheits organisation. Lyon: International Agency for Research on Cancer. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 2016. p. 408.

15. Klekamp J, Samii M. Surgery of spinal tumors: mit 105 Tabellen. Berlin: Springer; 2007. p. 526.

16. Celano E, Salehani A, Malcolm JG, Reinertsen E, Hadjipanayis CG. Spinal cord ependymoma: a review of the literature and case series of ten patients. J Neurooncol. 2016;128(3):377–386.

17. Neumann JE, Spohn M, Obrecht D, *et al*. Molecular characterization of histopathological ependymoma variants. Acta Neuropathol. 2020;139(2):305–318.

18. Goulart CR, Mattei TA, Weicker MA, Mendel E. Neuroimaging for Surgical Treatment Planning of Neoplastic Disease of the Spine. In: Newton HB, ed. Handbook of Neuro-Oncology Neuroimaging. Elsevier; 2016. p. 745–62.

19. Ottenhausen M, Ntoulias G, Bodhinayake I, *et al*. Intradural spinal tumors in adults—update on management and outcome. Neurosurg Rev. 2019;42(2):371–388.

20. Klekamp J. Spinal ependymomas. Part 1: Intramedulary ependymomas. Neurosurg Focus. 2015;39(2):E6.

21. Pesce A, Palmieri M, Armocida D, Frati A, Miscusi M, Raco A. Spinal Myxopapillary Ependymoma: The Sapienza University Experience and Comprehensive Literature Review Concerning the Clinical Course of 1602 Patients. World Neurosurgery. 2019;129:245–253.

22. Kelft EV. Surgery of the Spine and Spinal Cord. Cham: Springer International Publishing. 2016.

23. Fakhreddine MH, Mahajan A, Penas-Prado M, *et al*. Treatment, prognostic factors, and outcomes in spinal cord astrocytomas. Neuro-Oncology. 2013;15(4):406–412.

24. Bridges KJ, Jaboin JJ, Kubicky CD, Than KD. Stereotactic radiosurgery versus surgical resection for spinal hemangioblastoma: A systematic review. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2017;154:59–66.

25. Timmons JJ, Zhang K, Fong J, *et al*. Literature Review of Spinal Cord Glioblastoma. American Journal of Clinical Oncology. 2018;41(12):1281–1287.

26. Alizada O, Kemerdere R, Ulu MO, *et al*. Surgical management of spinal intramedulary tumors: Ten-year experience in a single institution. Journal of Clinical Neuroscience. 2020;73:201–208.

27. Juthani RG, Bilsky MH, Vogelbaum MA. Current Management and Treatment Modalities for Intramedulary Spinal Cord Tumors. Curr Treat Options in Oncol. 2015;16(8):39.

28. Hamilton KR, Lee SS, Urquhart JC, Jonker BP. A systematic review of outcome in intramedulary ependymoma and astrocytoma. Journal of Clinical Neuroscience. 2019;63:168–175.

29. Lonser RR, Oldfield EH. Microsurgical Resection of Spinal Cord Hemangioblastomas. Operative Neurosurgery. 2005;57(4):ONS-372-ONS-376.

30. Kim TY, Yoon DH, Shin HC, *et al*. Spinal Cord Hemangioblastomas in von Hippel-Lindau Disease: Management of Asymptomatic and Symptomatic Tumors. Yonsei Med J. 2012;53(6):1073.

31. Koh E-S, Nichol A, Millar B-A, Ménard C, Pond G, Laperriere NJ. Role of Fractionated External Beam Radiotherapy in Hemangioblastoma of the Central Nervous System. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2007;69(5):1521–1526.

32. Gilard V, Goia A, Ferracci F-X, *et al*. Spinal meningioma and factors predictive of post-operative deterioration. J Neurooncol. 2018;140(1):49–54.

33. Schaller B. Spinal Meningioma: Relationship Between Histological Subtypes and Surgical Outcome? J Neurooncol. 2005;75(2):157–161.

34. Westwick HJ, Yuh S-J, Shamji MF. Complication Avoidance in the Resection of Spinal Meningiomas. World Neurosurgery. 2015;83(4):627–634.

35. Klekamp J, Samii M. Surgical results for spinal meningiomas. Surgical Neurology. 1999;52(6):552–562.

36. Kelley SP, Ashford RU, Rao AS, Dickson RA. Primary bone tumours of the spine: a 42-year survey from the Leeds Regional Bone Tumour Registry. Eur Spine J. 2007;16(3):405–409.

37. Ahlhelm F, Schulte-Altedorneburg G, Naumann N, Nabhan A, Reith W. Bildgebung extraduraler Raumforderungen. Radiologe. 2006;46(12):1035–1043.

38. Spirig, Fournier, Hildebrandt, Gautschi. Spinale Tumoren - Teil 1: Extradurale Tumoren. Epidemiologie, klinische Aspekte und Therapie. Praxis. 2011;100(14):839–848.

39. Harrop JS, Ganju A, Groff M, Bilsky M. Primary Intramedulary Tumors of the Spinal Cord: Spine. 2009;34:S69–77.

40. Verla T, Fridley JS, Khan AB, Mayer RR, Omeis I. Neuromonitoring for Intramedulary Spinal Cord Tumor Surgery. World Neurosurgery. 2016;95:108–116.

41. Hussain I, Parker WE, Barzilai O, Bilsky MH. Surgical Management of Intramedulary Spinal Cord Tumors. Neurosurgery Clinics of North America. 2020;31(2):237–249.

42. Bollen L, Dijkstra SPD, Bartels RHMA, *et al*. Clinical management of spinal metastases—The Dutch national guideline. European Journal of Cancer. 2018;104:81–90.

43. Boström A, Kanther N-C, Grote A, Boström J. Management and outcome in adult intramedulary spinal cord tumours: a 20-year single institution experience. BMC Res Notes. 2014;7(1):908.

44. Mandigo CE, Ogden AT, Angevine PD, McCormick PC. Operative Management of Spinal Hemangioblastoma. Neurosurgery. 2009;65(6):1166–1177.

45. Nater A, Sahgal A, Fehlings M. Management – spinal metastases. In: Levin KH, Chauvel P, eds. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2018. p. 239–255.

46. Park CH, Lee C-H, Hyun SJ, Jahng T-A, Kim H-J, Kim K-J. Surgical Outcome of Spinal Cord Hemangioblastomas. J Korean Neurosurg Soc. 2012;52(3):221.

47. Ropper AE, Huang KT, Ho AL, Wong JM, Nalbach SV, Chi JH. Intraoperative Cerebrospinal Fluid Leak in Extradural Spinal Tumor Surgery. Neurospine. 2018;15(4):338–347.

48. Ropper AE, Ropper AH. Acute Spinal Cord Compression. N Engl J Med. 2017;376(14):1358-1369.

49. Takai K, Tanaka S, Sota T, Mukasa A, Komori T, Taniguchi M. Spinal Cord Astrocytoma with Isocitrate Dehydrogenase 1 Gene Mutation. World Neurosurgery. 2017;108:991.

50. Tovar Martín MI, Ramírez EL, Rojas ES, Castillo GA, Herrera MZ. Spinal cord astrocytoma: multidisciplinary experience. Clin Transl Oncol. 2011;13(3):185–188.

51. Yeo Y, Park C, Lee JW, *et al*. Magnetic resonance imaging spectrum of spinal meningioma. Clinical Imaging. 2019;55:100–106.

# CAPÍTULO 45

# CLASSIFICAÇÃO PATOLÓGICA DOS TUMORES DO SNC E DAS DOENÇAS NEUROLÓGICAS

**Ligia Maria Barbosa Coutinho**

**Arlete Hilbig**

**Francine Hehn Oliveira**

## INTRODUÇÃO

### Classificação patológica dos tumores do SNC

Existe uma tendência em organizar os fenômenos naturais, denominando-os e classificando-os[1], para que haja uma melhor comunicação. Assim, a classificação dos tumores cerebrais em diferentes grupos não significa necessariamente que existam entidades separadas na natureza[2].

Rudolf Virchow[3], em 1864, foi o primeiro a utilizar o termo "glioma" para caracterizar os tumores do parênquima nervoso (Tabela 1[4,5]). Os diversos trabalhos, realizados por His[6] e Ramon y Cajal[7], em 1889, foram fundamentais para demonstrar os constituintes celulares do parênquima nervoso, como os neurônios e a neuróglia e mais tarde, em 1921, Rio Hortega[8] fez a descrição da micróglia e em 1928[9] descreveu com detalhes os oligodendrócitos.

Os sistemas de classificação das neoplasias do sistema nervoso central (SNC) sofreram modificações e evoluíram de acordo com as novas informações adquiridas, sendo inicialmente baseadas na histogênese e embriogênese do SNC. Em 1926, Bailey e Cushing[10] fizeram a primeira tentativa de classificação dos gliomas. Mais tarde, com o advento das técnicas argênticas, Pio Del Rio Hortega[11] pôde classificar as neoplasias do SNC tomando como base a afinidade pela prata dos diferentes tipos celulares do tecido nervoso (Figuras 1C e 2 C). Em 1952, Kernohan e Sayre[12] aplicaram a classificação de Broders, utilizada em patologia dos tumores, aos tumores do sistema nervoso, dividindo-os em quatro graus, baseada na diferenciação dos gliomas, podendo assim predizer a sobrevida dos pacientes. Embora essa classificação tenha sido amplamente divulgada e utilizada pelos patologistas, ela não era unanimidade, tendo Zülch e Christensen[4], em 1959, divulgado uma classificação específica para as neoplasias do SNC, baseada no estudo da coleção de 4.000 casos. Os estudos continuaram e muitos neuropatologistas se empenharam para que houvesse uma unanimidade mundial para o entendimento das neoplasias do SNC. Assim, a Organização Mundial da Saúde (OMS), indicou Zülch para coordenar um Comitê Internacional de Neuropatologistas para estudar e classificar as neoplasias do SNC, que culminou com a primeira publicação da classificação dessas neoplasias, em 1979, por esta entidade[13]. Essa classificação foi revista pela OMS, em 1993[14], quando foram incluídos critérios de graduação de malignidade propostos, em 1988, por Daumas-Duport e colaboradores[15] conhecidos como esquema da St Anne-Mayo.

Este breve histórico nos mostra que uma classificação antiga vai gradativamente sendo substituída por uma nova, que leva em consideração as novas técnicas aplicadas ao seu estudo morfológico. Desta forma, houve uma revolução diagnóstica, relacionada com o advento do método da peroxidase-antiperoxidase (PAP), idealizado por Sternberger *et al.*[16], em 1970, que podia ser utilizado em material fixado em formalina e incluído em parafina (Figuras 1D e 2D). Houve, pois, uma melhor compreensão do comportamento biológico das neoplasias do SNC. Ainda sob os auspícios da

| AUTOR | ANO | FATO | CLASSIFICAÇÃO |
|---|---|---|---|
| Rudolf Virchow[3] | 1864 | descreve neuróglia | usa pela primeira vez o termo glioma |
| His[6]<br>Ramon Y Cajal[7] | 1889 | descrevem neuronios e neuróglia | |
| Pio Del Rio Hortega[8] | 1921 | descreve a micróglia | |
| Bailey e Cushing[10] | 1926 | histogênese e embriogênese | tentativa de classificação dos tumores do SNC |
| Pio Del Rio Hortega[9] | 1928 | descreve a oligodendróglia | |
| Pio Del Rio Hortega[11] | 1945 | utilização das técnicas argênticas | classificação dos tumores do SNC |
| Kernohan e Sayre[12] | 1952 | adequação da classificação de broders | classificação dos tumores do SNC em 4 grupos |
| Zülch & Christensen[3] | 1959 | baseada em estudo de 4000 casos | classificação dos tumores do SNC |
| Sternberger L A, Hardy P H, Jr, Cuculis J J e Meyer H G[16] | 1970 | método da imuno-histoquímica pela peroxidase-antiperoxidase | |
| Zülch[13] | 1979 | primeira classificação - OMS | classificação dos tumores do SNC |
| Kleihues, Burger e Scheithauer[14] | 1993 | segunda classificação - OMS, com os critérios de malignidade da St Anne - Mayo | classificação dos tumores do SNC |
| Kleihues e Cavenee[17] | 2000 | terceira classificação - OMS | classificação dos tumores do SNC |
| Louis, Ohgaki , Wiestler e Cavenee[18] | 2007 | quarta classificação - OMS | classificação dos tumores do SNC (fenotípica) |
| Louis, Ohgaki, Wiestler e Cavenee[19] | 2016 | revisão da quarta - OMS, com ênfase nas alterações moleculares | classificação dos tumores do SNC (fenotipica e genotípica) |
| Louis, Perry, wesseling, Brat, Cree *et al* [43] | 2021 | quinta classificação - OMS ênfase nas alterações moleculares | classificação dos tumores do SNC |

Tabela 1: Histórico das classificações dos tumores do SNC[4,5].

Fonte: Os autores, 2021.

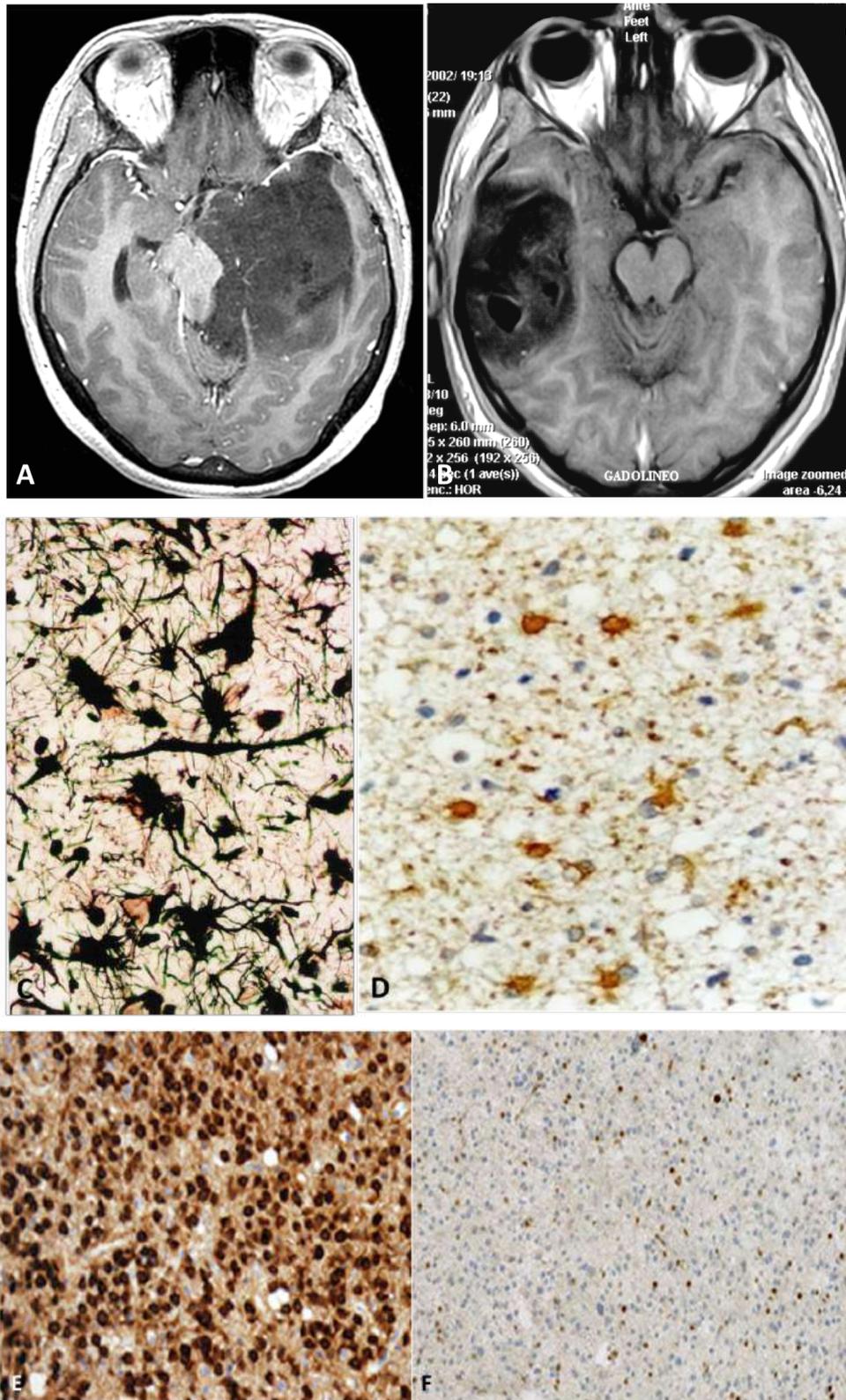



Figura 1: Astrocitoma difuso IDH mutante. **A**: RM de crânio na sequência T1WI com gadolínio, plano axial, mostra processo expansivo temporal esquerdo que não realça após a administração de gadolínio EV. **B**: RM de crânio na sequência T1WI com gadolínio, plano axial, em que se vê processo expansivo temporal direito que não se reforça após a administração de gadolínio EV. **C**: Aspecto microscópico de um astrocitoma difuso na técnica argêntica de Del Rio Hortega, 40x. **D**: astrócitos positivos na imuno-histoquímica para GFAP, 20x. **E**: astrócitos positivos para IDH-1 na imuno-histoquímica para IDH-1, 20X. **F**: astrócitos neoplásicos com perda da expressão do ATRX na imuno-histoquímica para ATRX, 10X.

Fonte: Os autores, 2021.

OMS, em 2000, Kleihues e Cavenee[17] atualizaram a classificação dos tumores do SNC, que foi novamente revista, em 2007, pela OMS com Louis, Ohgaki, Wiestler e Cavenee[18].

A Neuropatologia tem presenciado muitas modificações, à medida que a utilização de novas técnicas de investigação e o conhecimento da genética e da biologia molecular nos permite diagnósticos mais precisos e individualizados.

Estamos, novamente, frente a uma poderosa técnica de Biologia Molecular, que tem modificado o estudo do comportamento das neoplasias do SNC, tornando real o que hoje denominamos de Medicina Personalizada. Com esta nova perspectiva, uma revisão da classificação dos tumores do SNC foi publicada em 2016[19], que foi reexaminada em 2021[20,21], após muitos estudos realizados por comitês de neuropatologistas[22-25].

Uma classificação dos tumores do SNC baseada na localização dos mesmos é interessante sob o ponto de vista prático, pois o tipo de neoplasia pode variar conforme a localização das mesmas e a idade dos pacientes, assim alguns tumores do SNC são mais comuns em crianças, enquanto outros são mais frequentemente encontrados em adultos e podem ser identificados não só pelo quadro clínico, como também por exames complementares, onde a Ressonância Magnética tem um papel de grande importância (Figuras 1A e 1B e 2A e 2B). Podemos observar exemplos desses tumores na Tabela 2[5,26].

Faz-se necessário que possamos entender quais são as alterações moleculares que podem ser encontradas nos tumores do SNC e seu significado, assim poderemos observar a classificação modificada dos tumores do SNC (2021)[20,21], bem como suas respectivas alterações moleculares e seu grau de malignidade na Tabela 3[20,21]. Também, na Tabela 4[20,23,24], poderemos evidenciar as alterações moleculares que permitem o diagnóstico diferencial entre o glioblastoma IDH-selvagem e o astrocitoma difuso IDH-mutante grau 4.

A OMS propôs a classificação dos tumores do SNC de 2016[19] trazendo pela primeira vez a proposta de um diagnóstico integrado histológico e molecular, que foi corroborada na classificação de 2021[20,21]. Muitas das alterações moleculares podem ser inferidas pela avaliação do padrão de expressão proteica na imuno-histoquímica (IH), como a mutação do IDH-1 (Figura 1E). Entretanto, outras alterações como a co-deleção 1p.19q, observada em oligodendrogliomas, só podem ser detectadas por métodos específicos, como hibridização *in situ* fluorescente (FISH) e a reação em cadeia de polimerase (PCR). O IDH-1 permite diferenciar um glioma difuso de um circunscrito e confirmar a presença de células neoplásicas em meio a tecido cerebral não neoplásico ou gliótico[27]. O ATRX pode, também, ser identificado por IH em tecidos normais e quando há mutação, observa-se ausência de expressão nuclear, como ocorre nos astrocitomas (Ac) difusos (Figura 1F), enquanto demonstra persistência da expressão nuclear em casos de oligodendroglioma (OL) ou em glioblastomas tipo selvagem (GB) (Figura 2E), quando não há mutação do ATRX. Desta forma, deve-se realizar a técnica de FISH para detectar a co-deleção do 1p19q, que caracterizam os OLs. Também gliomas difusos com alto grau de malignidade da linha média em crianças, localizados em tálamo, ponte ou medula espinhal, podem apresentar uma alteração conhecida como H3K27, quando a presença da metilação poderá ser identificada pela IH. A fusão do RELA, que ocorre em ependimomas (EP) de comportamento biológico mais agressivo e localizados geralmente no compartimento supratentorial, poderá ser detectada ao encontrarmos a fusão pela técnica de FISH ou pela expressão das proteínas L1CAM e p65-RELa através da técnica imuno-histoquímica.

Interessante ressaltar que o diagnóstico atual dos tumores do SNC, para ser completo, deve ser avaliado por técnicas, não só de imuno-histoquímica, mas principalmente de Biologia molecular. Entretanto, muitas delas não serão acessíveis a todos os neuropatologistas, assim

| Localização | Tumores na infância | Tumores em adultos |
|---|---|---|
| **Hemisférios cerebrais** | AC difuso, AC pilocítico, XAP, ETMR (C19MC),<br>AC alto grau pediátricos (H3 3 G3.4 R), EP, ATRT, TU glioneuronais (GC, GG), GG desmoplásico infantil | AC difuso IDH mutante, AC IDH mutante anaplásico, XAP, GB, MN, EP, OL, ATRT, TU glioneuronais, linfomas |
| **Região dos núcleos da base e tálamo** | glioma da linha media (H3K27M) | AC difuso IDH mutante, GB |
| **Ventrículos laterais** | EP, PPC, CAPC, AC, SEGA | EP, SEP, AC, SEGA, OL, MN, NC central, |
| **III ventrículo** | AC, EP,PPC | AC, EP, SEP, NC central,<br>glioma cordoide do III VENTRÍCULO |
| **Região da pineal** | TU pineal (pineoblastoma), TU *germ cell*, TU glias | TU pineal (pineocitoma), TU *germ cell* |
| **Região selar e parasselar** | craniofaringioma, germ cel TU, AC pilocitico, hamartoma | adenoma hipofisário e craniofaringioma |
| **Tronco cerebral** | AC difuso, AC pilocítico, AC anaplásico, glioma da linha media (H3K27M) | AC difuso, AC anaplásico, GB |
| **IV ventrículo** | EP, AC pilocitico, PPC, meduloblastoma | EP, SEP, MN |
| **Cerebelo** | meduloblastoma (SHH E WNT ativado, grupos 3 E 4), AC pilocítico, ATRT, GC E GG | meduloblastoma (SHH ativado e TP53 *wild type*), Hemangioblastoma, AC pilocítico |
| **Ângulo pontocerebelar** | EP, PPC, AC | SCHW, MN, TU epidermoide |

Tabela 2: Localização das neoplasias do SNC de acordo com a faixa etária[4, 20].

Ac - Astrocitoma; ATRT - Tumor teratoide/rabdoide atípico; CAPC - Carcinoma de Plexos Coroides; EP - Ependimoma; ETMR - Tumor Embrionário formador de rosetas de múltiplas camadas; GB - Glioblastoma; GC - Gangliocitoma; GG - Ganglioglioma; Germ Cell - Células germinativas; MN - Meningioma; NC - Neurocitoma; OL - Oligodendroglioma; PPC - Papiloma de Plexos coroides; SEGA - Astrocitoma Subependimário de Células gigantes; SEP - Subependimoma; SCHW - Schwannoma; TU - Tumor; XAP - Xantoastrocitoma Pleomórfico.

Fonte: Os autores, 2021.

| Classificação dos tumores do SNC - OMS 2021 | Principais alterações moleculares | Grau malignidade OMS (WHO) |
|---|---|---|
| Gliomas, tumores glioneuronais e neuronais | | |
| 1. Gliomas difusos de adultos | | |
| Astrocitoma, IDH-mutante | IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B | GRAU 2,3 e 4 |
| Oligodendroglioma, IDH-mutante e com codeleção de 1p/19q | IDH1, IDH2, 1p/19q, TERT promoter, CIC, FUBP1, NOTCH1 | GRAU 2 e 3 |
| Glioblastoma, IDH-tipo selvagem | IDH-wildtype, TERT promoter, chromosomes 7/10, EGFR | GRAU 4 |
| 2. Gliomas difusos pediátricos de baixo grau | | |
| Astrocitoma difuso, com alteração de *MYB* ou *MYBL1* * | Com alteração de MYB, MYBL1 | GRAU 1 |

| | | |
|---|---|---|
| Glioma angiocêntrico | MYB | |
| Tumor neuroepithelial polimorfo de baixo grau do jovem (PLNTY) * | BRAF, FGFR family | GRAU 1 |
| Glioma difuso de baixo grau, com alteração da via MAPK * | FGFR1, BRAF | |
| 3. Gliomas difusos pediátricos de alto grau | | |
| Glioma difuso da linha média, com alteração de H3 K27 | H3 K27, TP53, ACVR1, PDGFRA, EGFR, EZHIP, NTRK | GRAU 3 e 4 |
| Glioma difuso hemisférico, com mutação de H3 G34 * | H3 G34, TP53, ATRX | GRAU 4 |
| Gliomas difusos de alto grau pediátricos, H3 e IDH tipo selvagem * | IDH-wildtype, H3-wildtype, PDGFRA, MYCN, EGFR (methylome) | |
| Glioma hemisférico infantil * | NTRK family1/2/3, ALK, ROS1, MET | |
| 4. Gliomas astrocíticos circunscritos | | |
| Astrocitoma pilocítico | KIAA1549-BRAF, BRAF, NF1 | GRAU 1 |
| Astrocitoma de alto grau com características pilocíticas * | BRAF, NF1, ATRX, CDKN2A/B (methylome) | |
| Xantoastrocitoma pleomórfico | BRAF, CDKN2A/B | GRAU 2 e 3 |
| Astrocitoma subependimário de células gigantes | TSC1, TSC2, | GRAU 1 |
| Glioma cordoide | PRKCA | |
| Astroblastoma, com alteração de *MN1* | Alteração MN1 | |
| 5. Tumores Glioneuronais e neuronais | BRAF | |
| Ganglioglioma | | |
| Ganglioglioma desmoplástico infantil / Astrocitoma desmoplástico infantil | | |
| Tumor neuroepitelial disembrioplástico | FGFR1 | |
| **Tumor glioneuronal difuso com características semelhantes a oligodendroglioma e aglomerados nucleares (DGONC) *** | cromossomo 14, (methylome) | |
| Tumor glioneuronal papilar | PRKCA | |
| Tumor glioneuronal formador de rosetas | FGFR1, PIK3CA, NF1 | |

| | | |
|---|---|---|
| Tumor glioneuronal mixoide * | PDFGRA | |
| Tumor glioneuronal difuso das leptomeninges | KIAA1549-BRAF fusão, 1p (methylome) | |
| Gangliocitoma | | |
| Tumor neuronal multinodular e vacuolizado * | MAPK pathway | GRAU 1 |
| Gangliocitoma displásico cerebelar (doença de Lhermitte-Duclos) | PTEN | |
| Neurocitoma central | | |
| Neurocitoma extraventricular | FGFR (FGFR1-TACC1 fusão), IDH-wildtype | |
| Liponeurocitoma cerebelar | | |
| 6. Tumores ependimários | | |
| Ependimoma supratentorial | ZFTA (C11orf95), RELA, YAP1, MAML2 | GRAU 2 e 3 |
| Ependimoma supratentorial, positivo para fusão de *ZFTA* | | |
| Ependimoma supratentorial, positivo para fusão de *YAP1* * | | |
| Ependimoma da fossa posterior | H3 K27me3, EZHIP (methylome) | GRAU 2 e 3 |
| Ependimoma da fossa posterior, grupo PFA * | | |
| Ependimoma da fossa posterior, grupo PFB * | | |
| Ependimoma espinhal | Amplificação de MYCN | |
| Ependimoma espinhal, com amplificação de *MYCN* * | Amplificação de MYCN | |
| Ependimoma mixopapilar | NF2, MYCN | GRAU 2 |
| Subependimoma | | |
| Tumores dos plexos coroides | | |
| Papiloma dos plexos coroides | | |
| Papiloma atípico dos plexos coroides | | |
| Carcinoma dos plexos coroides | | |
| Tumores embrionários | | |
| Meduloblastoma | | |
| Meduloblastomas, definidos molecularmente | | |
| Meduloblastoma, com ativação da via WNT (wingless) | CTNNB1, APC | GRAU 4 |
| Meduloblastoma, com ativação da via SHH (sonic hedgehog) e *TP53*-tipo selvagem | TP53, PTCH1, SUFU, SMO, MYCN, GLI2 (methylome) | GRAU 4 |

| | | |
|---|---|---|
| Meduloblastoma, com ativação da via SHH (sonic hedgehog) e mutação do *TP53* | TP53, PTCH1, SUFU, SMO, MYCN, GLI2 (methylome) | GRAU 4 |
| Meduloblastoma, não WNT/não SHH (Grupo 3 e 4) | MYC, MYCN, PRDM6, KDM6A (methylome) | GRAU 4 |
| Meduloblastomas, definidos histologicamente (Tabelas 6 e 7) | | |
| Outros tumores embrionários do SNC | | |
| Tumor teratoide/rabdoide atípico (AT/RT) | SMARCB1, SMARCA4 | GRAU 4 |
| Tumor neuroepithelial Cribriforme (CRINET) * | | |
| Tumor embrionário com rosetas de múltiplas camadas (ETMR) | C19MC, DICER1 | |
| Neuroblastoma do SNC, com ativação de *FOXR2* * | FOXR2 | |
| Tumor do SNC com duplicação de fileiras internas *BCOR (ITD)* * | BCOR | |
| Tumor embrionário do SNC | | |
| Tumores da Pineal | | |
| Pineocitoma | | |
| Tumor do parênquima da Pineal com diferenciação intermediária (PPTID) | KBTBD4 | |
| Pineoblastoma | 1) Mutação de DICER1, DROSHA, DGCR8<br>2) Com ativação de MYC e superexpressão de FOXR2<br>3) Alteração do RB1 | |
| Tumor papilar da região da pineal (PTPR) | | |
| Tumor desmoplástico mixoide da região da pineal, com mutação *SMARCB1* * | SMARCB1 | |
| Tumores dos Nervos Cranianos e Paraespinhais | | |
| Schwannoma | | |
| Neurofibroma (Subtipo - Neoplasia Neurofibromatosa Atípica de potencial biológico desconhecido - ANNUBP) | NF1 | |
| Perineurioma | | |
| Tumor híbrido da bainha do nervo | | |
| Tumor melanótico maligno da bainha do nervo | | |
| Tumor maligno da bainha do nervo periférico (MPNST) | | |
| Paraganglioma | | |
| Meningiomas | | |
| Meningioma | NF2, AKT1, TRAF7, SMO, PIK3CA; KLF4, SMARCE1,<br>BAP1 in subtypes; H3K27me3; TERT promoter, CDKN2A/B in OMS grau 3 | GRAU 1, 2 e 3 |
| Tumores Mesenquimais, Não-Meningoteliais | | |

| Tumores de tecidos moles | | |
|---|---|---|
| Tumores fibroblásticos e miofibroblasticos | | |
| Tumor fibroso solitário | NAB2-STAT6 | GRAU 1, 2 e 3 |
| Tumores vasculares | | |
| Hemangiomas e malformações vasculares | | |
| Hemangioblastoma | | |
| Tumores de músculo esquelético | | |
| Rabdomiosarcoma | | |
| Diferenciação incerta | | |
| **Tumor mesenquimal intracraniano fusão positiva de FET-CREB** * | | |
| *S*arcoma com rearranjo de *CIC* * | | |
| Sarcoma intracranial primário, com mutação de *DICER1* * | mutação de DICER1 | |
| Sarcoma de Ewing | | |
| Tumores Condro-ósseos | | |
| Tumores condrogênicos | | |
| Condrosarcoma mesenquimal | | |
| Condrosarcoma | | |
| Tumores da Notocordial | | |
| Cordoma (incluído o cordoma pobremente diferenciado) | | |
| Tumores Melanocíticos | | |
| Neoplasias melanocíticas difusas das meninges | NRAS (diffuse); GNAQ, GNA11, PLCB4, CYSLTR2 (circumscribed) | |
| Melanocitose e melanomatosis meníngeas | | |
| Neoplasias melanocíticas circunscritas das meninges | | |
| Melanocitoma e melanoma das meninges | | |
| Tumores Hematolinfoides | | |
| Linfomas | | |
| Linfomas do SNC | | |
| Linfoma difuso primário do SNC de grandes células B | | |
| Linfoma do SNC associado à Imunodeficiência | | |
| Granulomatose linfomatoide | | |
| Linfoma Intravascular de grandes células B | | |
| Miscelânia de linfomas raros do SNC | | |
| MALT linfoma da duramáter | | |
| Outros linfomas de baixo grau de células B | | |
| Linfoma anaplásico de grandes células (*ALK*+/*ALK*–) | | |
| Linfoma de células T e células NK/T | | |
| Tumores histiocíticos | | |
| Doença de Erdheim-Chester | | |

| Doença de Rosai-Dorfman | | |
|---|---|---|
| Xanthogranuloma Juvenil | | |
| Histiocitose de células de Langerhans | | |
| Sarcoma histiocítico | | |
| Tumores De Células Germinativas | | |
| Teratoma maduro | | |
| Teratoma imaturo | | |
| Teratoma com malignidade tipo somática | | |
| Germinoma | | |
| Carcinoma embrionário | | |
| Tumor do saco vitelino ("yolk sac") | | |
| Coriocarcinoma | | |
| Tumor misto de células germinativas | | |
| Tumores da Região Selar | | |
| Craniofaringioma adamantinomatoso | CTNNB1 | |
| Craniofaringioma papilar | BRAF | |
| Pituicitoma, Tumor de células granulares da região selar, e Oncocitoma de células fusiformes | | |
| Adenoma da hipófise/PitNET | | |
| Blastoma hipofisário * | | |
| Metástases para o SNC | | |
| Metástases para o parênquima encefálico e para a medula espinhal | | |
| Metástases para as meninges | | |

Tabela 3 : Classificação dos tumores do SNC (WHO 2021), suas principais alterações moleculares e grau de malignidade conforme a OMS[20].

IDH: isocitrato dehidrogenase; NK: natural "killer"; Pit/NET: Neuroendócrino tumor da hipófise; SHH: "sonic hedgehog".

Os símbolos e nomes dos genes utilizados na classificação e estudo molecular dos Tumores do SNC seguem o *HUGO Gene Nomenclature Committee* (HGNC)[43].

* As neoplasias assinaladas com (*) são tipos tumorais recentemente reconhecidos e incluídos na atual classificação da WHO dos tumores do SNC, sendo que aqueles em itálico e negrito são entidades provisoriamente incluídas[43].

Fonte: Os autores, 2021.

| **Alteração genética** | **Glioblastoma IDH wildtype** | **Astrocitoma difuso - IDH mutante- grau 4** |
|---|---|---|
| Mutação de IDH1 e IDH2 | Ausente | Presente |
| Perda da expressão do ATRX por mutação | Ausente | Presente |
| Mutação do TERT | Presente | 26% |
| Perda do TP53 | 23% | 74% |
| Amplificação do EGFR | Presente | 4% |

| Ganho do cromossoma 7 | Presente | Ausente |
|---|---|---|
| Perda do cromossoma 10 | Presente | Ausente |
| Deleção do gene $CDK_2$ A/B | Ausente | Presente |

Tabela 4: Perfil genético comparativo entre os glioblastomas tipo IDH-selvagem e os astrocitomas difusos grau 4[20,23,24].

Fonte: Os autores, 2021.

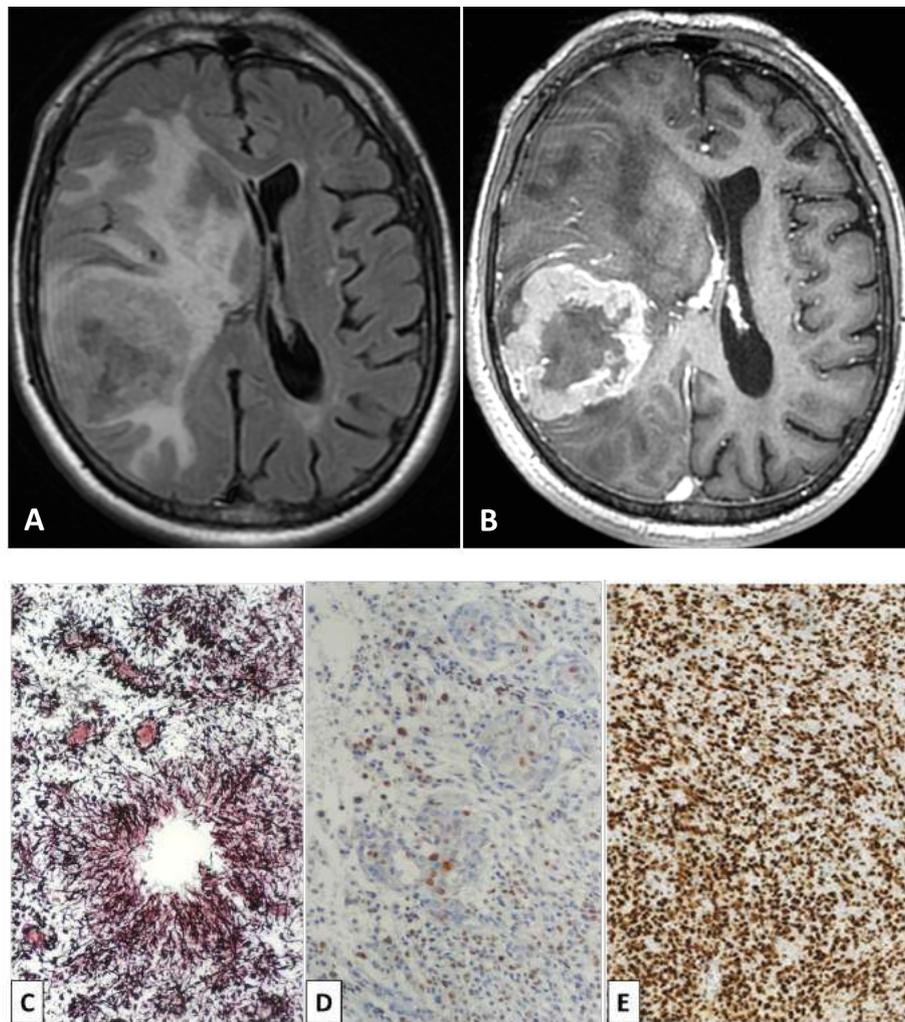



Figura 2: Glioblastoma IDH selvagem ou primário. **A**: RM de crânio na sequência FLAIR no plano axial demonstra processo expansivo parietal direito, com edema adjacente e desvio das estruturas da linha média para a esquerda. **B**: RM de crânio na sequência T1WI com gadolínio no plano axial mostra o realce periférico do processo expansivo. **C**: aspecto histológico de uma necrose em pseudopaliçada na técnica argêntica de Del Rio Hortega – 20x. **D**: aspecto microscópico do alto índice mitótico presente também nas células endoteliais na imuno-histoquímica para o MIB1 – 20x. **E**: células neoplásicas com a expressão retida da proteína ATRX na imuno-histoquímica para ATRX - 10X.

Fonte: Os autores, 2021.

há opção de utilizar as siglas NOS (*not otherwise specified*) e NEC (*not elsewhere classified*)[22]. O NOS ou SOE (sem outra especificação) será usado para situações em que os testes necessários não foram utilizados, ou foram realizados e o método não funcionou. O NEC será utilizado para situações em que os testes diagnósticos necessários foram realizados com sucesso, mas o resultado não permite um diagnóstico específico dentro da classificação da OMS[22].

Estudos moleculares demonstram que os EPs com fenótipo similar no neuro-eixo têm origens diferentes e eventos oncogênicos com significado clínico e terapêuticos distintos[25,29,30]. Assim, a localização dos EPs está associada ao prognóstico[28-30], pois os supratentoriais têm melhor prognóstico que os de fossa posterior, especialmente em crianças[31,32], enquanto aqueles da região espinhal apresentam melhor prognóstico que os intracranianos. Mas a classificação molecular dos EPs, embora referida no texto do livro da OMS sobre a classificação dos tumores do SNC de 2016[19], não foi incluída na classificação, com exceção daquele EP de fusão RELA positivo. No entanto, estudos publicados pelo Comitê de Neuropatologistas[25,29] indicaram a incorporação dessa classificação molecular dos EPs na quinta edição do livro azul dos Tumores do SNC, cujo resumo pode ser observado na Tabela 5[25,28-32], como de fato ocorreu (vide Tabela 3 [20]).

Aclassificação molecular dos meduloblastomas (MB) é a mais atual, com quatro rotas moleculares: a primeira utiliza a via *Shh* (*sunic hedgehog*) (25 a 30%), que controla a organização cerebral (organogênese) e a divisão das células tronco e, geralmente, se encontram nesse grupo os MBs desmoplásicos/nodulares, os MBs de grandes células e os MBs anaplásicos; a *segunda* utiliza a via de sinalização celular *Wnt* (*wingless*) (10%) e incluem os MBs clássicos e possuem bom prognóstico; a terceira não *Shh e* não *Wnt* (20-25%), chamadas simplesmente de grupo 3 e incluem os MBs de grandes células e os MBs anaplásicos, de pior prognóstico; a quarta não *Shh e* não *Wnt* (40%), chamada de grupo 4, o grupo maior de MBs e podem incluir tanto a forma clássica de MB, quanto de grandes células, e o anaplásico. Atualmente, o fator prognóstico mais importante para estes tumores é quanto ao subgrupo molecular em que se encontram (subgrupo SHH, subgrupo WNT, subgrupos não SHH/WNT ou 3 e 4). A classificação atual da OMS dos MBs pode ser observada na Tabela 6[19,20] e um estudo comparativo entre os parâmetros moleculares, histológicos e clínicos das alterações moleculares e o perfil imuno-histoquímico[33] podem ser vistos na Tabela 7[19, 20].

O prognóstico dos MBs depende do tipo histológico e do grupo molecular a que pertencem[33] (Tabela 7[19, 20]). Quando apresentam imuno-histoquímica positiva para GFAP, o prognóstico é pior e, quando positivos para fotorreceptores, é melhor. A presença de amplificação do gene MYCN determina também um pior prognóstico. A ressecção cirúrgica seguida de radio e quimioterapia melhoraram o prognóstico de 30 para 70%.

Muitas modificações da classificação dos tumores do SNC de 2016[19] foram estudadas por um grupo de neuropatologistas[22-25] tendo em vista os inúmeros trabalhos realizados nos últimos anos, que identificam novos subgrupos clinicamente relevantes de astrocitomas IDH mutantes, com recomendação de mudança de nomenclatura e a designação do grau de malignidade com números arábicos, em vez de números romanos[31], como se pode identificar na Tabela 8[20]. Muitas das alterações propostas na classificação dos Tumores do SNC estão resumidas no artigo cIMPACT-NOW update 6–Utrecht[24] e podem ser observadas parcialmente na Tabela 9[24], pois praticamente todas foram incorporadas pela classificação dos tumores do SNC de 2021[20], como:

1) o grau de malignidade das neoplasias do SNC não mais será designado por números romanos, mas por números arábicos;

2) os gliomas difusos são divididos de acordo com a idade dos paciente em gliomas difusos tipo adulto e gliomas difusos tipo pediátrico;

3) o grupo dos gliomas difusos tipo adulto está

| Local | Grupo | Características genéticas | Patologia dominante | Idade de apresentação | Prognóstico |
|---|---|---|---|---|---|
| **ST** | ST-EPN-RELA | Gene de fusão rela (C11ORF95) | clássico anaplásico | infância adultos | pobre grau 2 e 3 - OMS |
| **ST** | ST-EPN-YAP1 | Gene de fusão YAP1 (MAMLD1) | clássico anaplásico | infância adolescência | bom grau 2 e 3 - OMS |
| **ST** | ST-SE | Genoma balanceado | subependimoma | adultos | bom grau 1 - OMS |
| **IT - LATERAL** | PF-EPN-A | Genoma balanceado (LANA 2) | clássico anaplásico | infância | pobre, com invasão, recorrência e metástases grau 3 - OMS |
| **IT - linha media** | PF-EPN-B | Poliploidia Genoma *wide* (NELL2) | clássico anaplásico | adolescência adultos | bom grau 2 - OMS |
| **IT** | PF-SE | Genoma balanceado | subependimoma | adultos | bom grau 1 - OMS |
| **SP** | SP - EPN | Mutação NF2 | clássico anaplásico | adolescência adultos | bom |
| **SP** | SP - MPE | Poliploidia | mixopapilar | adultos | bom grau 2 - OMS |
| **SP** | SP - SE | Deleção 6q | subependimoma | adultos | bom grau 1 - OMS |
| **SP** | SP - amplificação mycn | Amplificação MYCN | anaplásico | adultos | grau 3 - OMS |

Tabela 5: Alterações moleculares dos ependimomas e correlação com localização, idade, tipo histológico e prognóstico[25,28-32].

ST: Supratentorial; IT: Infratentorial; SP: Espinhal; SE: Subependimoma; MPE: Mixopapilar ependimoma.

Fonte: Os autores, 2021.

| Meduloblastomas Geneticamente Definidos | % |
|---|---|
| MB **WNT**-ativado | 10 |
| MB **SHH**-ativado e **TP53** mutante | 30 |
| MB **SHH**-ativado e **TP53** selvagem | |
| MB WNT E SHH **não** ativados | |
| MB GRUPO **3** | 25 |
| MB GRUPO **4** | 35 |
| MB Histologicamente Definidos | |
| MB clássicos | 70 |
| MB desmoplasticos/nodular | 15 |
| MB com extensiva nodularidade (MBEN) | 5 |
| MB anaplásicos/de grandes células | 10 |
| Meduloblastomas, NOS | |

Tabela 6: Classificação e frequência dos meduloblastomas (MB) de acordo com a OMS (2016)[19] e (2021)[20].

Fonte: Os autores, 2021.

| **Classificação molecular** | **Histologia mais comum** | **Clínica** | **Prognóstico** | **Alterações genéticas** | **Imuno-histoquímica** |
|---|---|---|---|---|---|
| **WNT- ativado** | MB clássicos | infância<br>1 H:2M | risco padrão | mutação TP53, DDX3X, CTNNB1 | β-catenina e YAP1 (N/C), filamina A negativa p/ GAB1 |
| **SHH – ativado e TP53- mutante** | MB de grandes células e anaplásicos | infância<br>1H:1M | alto risco | mutação TP53 | GAB1, filamina A (C) , beta -catenina e YAP1 (N/C) |
| **SHH – ativado e TP53 - *wildtype*** | MB desmoplásicos e nodulares , MBENS | primiera infância e adultos<br>1H:1M | baixo risco | mutação PTCH1, SMO, SUFU e do promotor TERT | GAB1, filamina A (C) , beta catenina e YAP1 (N/C) |
| **grupo 3 (não WNT e não SHH)** | MB classicos, de grandes células e anaplásicos | primeira infância e infância<br>2h:1m | risco padrão e alto risco | variantes estruturais PVT1-MYC, GFI1/GFI1B | β-catenina (C) negativo para GAB1, FILAMINA A e YAP1 |
| **grupo 4 (não WNT e não SHH)** | MB clássicos | todas as idades<br>3H:1M | risco padrão | variantes estruturais KDM6A e GFI1/GFI1B | β-catenina (C) negativo para GAB1, FILAMINA A e YAP1 |

Tabela 7 - Classificação molecular, histológica, aspectos clínicos, prognóstico e imuno-histoquímica dos meduloblastomas[19,20].

Fonte: Os autores, 2021.

| | grau de diferenciação | anaplasia | mitoses | proliferação vascular | necrose | deleção homozigótica CDKN2A/B |
|---|---|---|---|---|---|---|
| astrocitoma IDH mutante grau 2 | bem diferenciado | ausente | ausente ou baixa | ausente | ausente | ausente |
| astrocitoma IDH mutante grau 3 | ------- | anaplasia focal ou dispersa | presente de forma significativa | ausente | ausente | ausente |
| astrocitoma IDH mutante grau 4 | ------- | anaplasia | alto índice mitótico | presente | presente | presente |

Tabela 8: Nova classificação dos astrocitomas difusos IDH mutantes e seu grau de malignidade[20].

Fonte: Os autores, 2021.

| **A. Tipos, subtipos, critérios diagnósticos ou família de tumores recentemente reconhecidos** |
|---|
| **1**. Alterações genéticas suficientes para diagnóstico de glioblastoma IDH selvagem |
| proliferação microvascular ou |
| necrose ou uma das características moleculares do glioblastoma |
| mutação do promotor TERT ou |
| amplificação gene EGFR ou |
| alteração no número de cópias cromossômicas (ganho cromossoma 7 e perda cromossoma 10) |
| **2**. Astrocitoma IDH mutante graus 2 A 4 (vide Tabela 8) |
| **3**. Tipo pediátrico de tumor glial/glioneuronal |
| **Geneticamente definido** |
| BRAF V600E mutante |
| BRAF fusão positiva |
| FGFR1-TKD duplicação |
| FGFR1 mutante |
| FGFR1 fusão positiva |
| FGFR2 fusão positiva |
| MYB alterado |
| MYBL1 alterado |
| NTRK fusão positiva |
| **Histologicamente Definido** |
| Astrocitoma |
| Oligodendroglioma |
| Glioma angiocêntrico |
| Ganglioglioma |
| Tumor neuroepitelial desembrioplásico (DNT) |
| Tumor glioneuronal formador de rosetas (TGFR) |
| Tumor neuroepitelial polimorfo de baixo grau do jovem (PLNTY) |
| Tumor glial/glioneuronal nos |
| **4**. Glioma Difuso $H_3 3G_{34}$ mutante |
| **5**. Astrocitoma de alto grau com característica piloide |
| **6**. Astroblastoma MN1 |
| **7**. Tumor glioneuronal difuso das leptomeninges |
| **8**. Tumor glioneuronal mixoide |
| **9**. Tumor neuroepitelial polimorfo de baixo grau do jovem (PLNTY) |
| **10**. Tumor neuronal multinodular e vacuolado |
| **11**. Ependimoma supratentorial yap1-mamld1 fusão positiva (vide Tabela 5) |

| |
|---|
| **12**. Ependimoma fossa posterior a (tipo pediátrico) (vide Tabela 5) |
| **13**. Ependimoma fossa posterior b (tipo adulto) (vide Tabela 5) |
| **14**. Ependimoma espinhal com MYCN amplificação (vide Tabela 5) |
| **15**. Neuroblastoma SNC - FOXR2-ativado |
| **16**. Tumor do SNC com duplicação BCOR de fileiras internas (CNS-BCOR ITD) |
| **B. Tipos existentes com sugestão de modificação de nomes** |
| **1**. Glioma cordoide |
| **2**. Ependimoma supratentorial - rela fusão positiva (vide Tabela 5) |
| **C. Tipos existentes sem sugestão de mudança de nomes** |
| **1**. Tumor glioneuronal difuso das leptomeninges |
| **2**. Neurocitoma extraventricular |
| **3**. Tumor glioneuronal papilar |
| **4**. Astrocitoma pilocítico |
| **5**. Xantoastrocitoma pleomórfico atípico |
| **6**. Tumor do parênquima da pineal com diferenciação intermediária |
| **c. Lesões sem evidências suficientes para modificar a nomenclatura ou incluí-las na classificação** |
| **1**. Astrocitoma pilocítico com características anaplásicas |
| **2**. Xantoastrocitoma pleomórfico com características anaplásicas |
| **3**. Ependimomas mixopapilar com características anaplásicas |
| **4**. Outros tumores com características genéticas específicas |

Tabela 9. Recomendações do cIMPACT update 6 – Utrecht para a nova classificação dos tumores do SNC–modificada[24].

Fonte: Os autores, 2021.

| **Doença Vascular Cerebral** | |
|---|---|
| Alterações dos Vasos Sanguíneos | Aterosclerose |
| | Vasculites<br>1) primárias<br>arterite de células gigantes<br>angeíte primária do SNC<br>arterite de Takayasu<br>doença de Kawasaki<br>angeíte por β-amiloide<br>a. Sistêmicas<br>lupus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, síndrome de Sjögren, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de Behçet, artrite reumatoide<br>2) associadas com malignidade<br>linfoma Hodgkin e não-Hodgking<br>3) induzidas por drogas<br>cocaina, anfetaminas, fenilpropalonamina<br>4) infecciosa<br>bacteriana; viral, fúngica; outros. |
| | Doença de pequenos vasos<br>angiopatia hipertensiva<br>angiopatia amiloide<br>doenças hereditárias: CADASIL, CARASIL |
| | Aneurisma |
| | MAV |
| | Outras |

| | |
|---|---|
| Alterações hematológicas | anemia<br>trombofilias<br>sídrome antifosfolípide (SAF)<br>policitemia e hiperviscosidases<br>anormalidades das plaquetas |
| Alterações hemodinâmicas e cardiológicas | Fibrilação atrial e outras arritmias, cardiomiopatias, forame oval patente (FOP) e defeitos do septo atrial, endocardite; infarto do miocárdio; choque |

Tabela 10 - Doença vascular cerebral.

Fonte: Os autores, 2021.

constituído pelos astrocitomas difusos com mutação de IDH, com grau de malignidade de 2, 3 e 4. O grau 4 de malignidade corresponde àqueles com deleção do gene $CDKN_2A/B$. Os gliomas difusos IDH selvagem com mutação do promotor TERT, amplificação do gene EGFR ou ganho do cromossoma 7 e perda do cromossoma 10 serão classificados como glioblastoma, independente do seu aspecto histológico, ou seja com ou sem proliferação microvascular e/ou necrose (vide Tabela 4[20,23,24]);

4) os gliomas tipo pediátricos apresentam mutação e fusão específica BRAF;

5) o astrocitoma de alto grau com características pilocíticas podem apresentar mutação do $CDKN_2A/B$, do ATRX e alteração do BRAF; e

6) o glioma hemisférico tipo infantil está associado ao receptor neurotrópico tirosina kinase (NTRK);

## CLASSIFICAÇÃO PATOLÓGICA DAS DOENÇAS NEUROLÓGICAS

O método para alcançar o diagnóstico etiológico das doenças neurológicas ainda está baseado em três etapas: 1) análise morfológica e laboratorial da lesão (neuroquímica, genética); 2) análise topográfica da lesão; e 3) integração destes achados e subsequente correlação com dados clínicos e com a presença de lesão em outros órgãos e sistemas (por exemplo, vasos).

No SNC podemos encontrar lesões de localização: 1) difusa: podendo haver predomínio regional, especialmente em doenças sistêmicas (metabólicas, circulatórias, infecciosas e degenerativas); 2) em uma região específica; 3) em um território vascular; 4) multifocal: disseminada, como na EM; e 4) sistematizada: envolvendo sistemas específicos, como na ELA.

As doenças neurológicas são as principais causadoras de incapacidade e são a segunda causa de óbito globalmente. As que mais contribuem para esta posição, embora existam diferenças significativas na incidência e prevalência dependendo da faixa etária, são a doença vascular encefálica e as doenças neurodegenerativas, especialmente doença de Alzheimer e outras demências[34].

Descrevemos, neste capítulo, os principais processos patológicos, que envolvem o SNC, agrupados em uma classificação compreensiva, mas simplificada, privilegiando as doenças mais prevalentes.

## DOENÇA VASCULAR CEREBRAL (DCV)

Os mecanismos determinantes das DCVs são: 1) redução ou interrupção do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) global ou focal, levando a isquemia ou infarto; e, 2) extravasamento e/ou ruptura do vaso, determinando hemorragia. A isquemia transitória, bem como as alterações hemodinâmicas e/ou hematológicas após um evento isquêmico, pode levar uma área de infarto isquêmico a sofrer transformação hemorrágica, determinando um infarto hemorrágico.

A etiologia pode estar relacionada a: (1) doenças dos vasos sanguíneos; (2) alterações hematológicas; e (3) alterações hemodinâmicas que reduzem o FSC, determinadas especialmente por doenças cardíacas (Tabela 10).

A causa mais frequente de alteração de parede do vaso, bem como a principal causa de isquemia cerebral, é a aterosclerose, que envolve principalmente a bifurcação de artérias de grande e médio calibre (artéria carótida extra ou intracraniana e artéria basilar, bem como seus ramos principais). Os vasos de pequeno calibre (pequenas artérias ou arteríolas perfurantes, vênulas e capilares) podem estar envolvidos em vários processos patológicos, sistêmicos ou exclusivos do SNC – inflamatório, infeccioso, tóxico e hereditário, mas as condições mais comuns incluem arterioloesclerose (incluindo doença de Binswanger), angiopatia amiloide cerebral (CAA) e arteriopatia autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL). A aterosclerose e a doença de pequenos vasos compartilham alguns mecanismos e são as formas mais frequentes de doença arterial com o envelhecimento[35].

Os processos inflamatórios (vasculite) com necrose e destruição da parede do vaso podem ser desafiadores para o diagnóstico, tanto clínico quanto patológico. Várias classificações têm sido propostas baseadas na patologia, calibre dos vasos e etiologia. A forma mais comum é a arterite de células gigantes, comprometendo artérias extracranianas da cabeça e pescoço, que afeta especialmente mulheres acima de 50 anos causando cefaleia, sensibilidade e edema temporal, amaurose temporária ou permanente e AVE.

As malformações vasculares resultam de distúrbios de diferenciação do mesoderma durante a vida embrionária e carregam risco de sangramento intracraniano. Aneurisma é uma dilatação localizada e persistente de uma artéria e inclui vários tipos: sacular, fusiforme, micótico/infeccioso/séptico, aterosclerótico e dissecante. Os aneurismas saculares são os mais comuns, localizados próximo ou na bifurcação das artérias e representam a principal causa de hemorragia subaracnoidea espontânea; 90% destes aneurismas está na circulação anterior. Nos aneurismas dissecantes há extravasamento de sangue para o interior da parede do vaso por uma ruptura, geralmente entre as camadas média e íntima, associada a dilatação arterial focal. São comuns na circulação vertebrobasilar e podem ocorrer com trauma banal[36].

## DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS (DN)

Resultam da perda gradual e progressiva de células nervosas (neurônios e/ou células gliais), por mecanismo de apoptose, levando à disfunção do SN.

As DN se caracterizam pelo envolvimento de populações celulares específicas (áreas vulneráveis), que vão determinar o quadro clínico inicial predominante em cada situação, o que pode ser utilizado para classificação em cinco grandes categorias: 1) demências: córtex cerebral; 2) movimentos anormais–núcleos da base; 3) ataxias cerebelares: cerebelo; 4) doenças do neurônio motor: neurônio motor superior e inferior; e 5) falência autonômica: sistema nervoso autônomo. O início é insidioso e a evolução é progressiva (com velocidade variável), podendo ocorrer uma sobreposição considerável de manifestações clínicas à medida que áreas distintas são envolvidas no processo patológico.

A maioria compartilha alguns aspectos clínicos, patológicos e moleculares. A origem deste grupo de doenças é multifatorial e complexa e podemos identificar uma contribuição variável da genética e de fatores ambientais, com presença de formas esporádicas e outras de origem genética. A maioria está associada ao envelhecimento, sendo a idade o maior fator de risco.

Na histopatologia existe perda neuronal com reação astrocítica e microglial variável nas regiões envolvidas, e acúmulo de agregados proteicos insolúveis de estrutura anormal que se acumulam no SN de forma progressiva, iniciando anos antes das primeiras manifestações clínicas. Estes agregados

podem ser intra ou extracelulares, em neurônios ou células gliais. Os agregados são formados por proteínas que sofrem mudança na sua conformação, formando monômeros e oligômeros que se agregam, tornando-se insolúveis. Existe ainda um debate sobre qual destas formas seria responsável pela lesão celular. Uma classificação molecular, baseada na proteína acumulada em cada doença, tem sido proposta nas últimas décadas. As proteínas envolvidas com maior frequência na patogênese das DN são: tau, β-amiloide, α-sinucleina, proteína priônica, TAR-43 e FUS (Tabela 11 e Figura 3). Entretanto, em muitas condições uma apresentação clínica similar pode estar relacionada a patologias distintas, genéticas ou adquiridas, dificultando a correlação clinicopatológica[37].

| Manifestação clínica | Principais genes envolvidos – formas monogênicas | Agregado protéico |
|---|---|---|
| **Demência** | | |
| Doença de Alzheimer | | β – amiloide e Tau |
| | | α-Synucleína, β – amiloide |
| Demência Corpos de Lewy | APP, PSEN1, e PSEN2 (EOAD) | Tau, TDP43, FUS |
| Demência frontotemporal | AD - MAPT; GRN; C9ORF72 | |
| Doença de Creutzfeldt-Jakob | PRNP | Prion |
| **Movimentos anormais** | | |
| Doença de Parkinson | AD - SNCA, LRRK2; AR – PRKN(PARK 2), PINK1, DJ1, | α-Synucleína |
| Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP) | MAPT? | Tau |
| Degeneração Corticobasal (DCB) | | Tau |
| Atrofia de Múltiplos Sistemas (MAS) | | α-Synucleína (Figura 5 D e E) |
| Doença de Huntington | HTT | Poliglutamina (huntingtina) |
| **Ataxias cerebelares** | | |
| Ataxias Espinocerebelares<br>Atrofia de Múltiplos Sistemas (MAS) | ATXN2, ATXN3, FMR1 | Poliglutamina<br>α-Synucleína |
| **Doença do neurônio motor** | SOD1, TARDBP, FUS, VCP | |
| Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) | | TDP-43, FUS |
| Paraparesia Espástica Hereditária | SPG4 (*SPAST; 2p22.3*), SPG7 (*SPG7; 16q24.3)*, SP11 (*SPG11; 15q21.1*) | |
| **Falência autonômica** | | |
| Falência Autonômica Pura (PAF) | | α-Synucleína |
| Atrofia de Múltiplos Sistemas (MAS) | | α-Synucleína |

Tabela 11. Classificação das principais doenças neurodegenerativas e proteína de depósito.

AD- autossômicodominante; AR – autossômicorecessivo; SNCA - Alpha-synuclein gene; LRRK2 - leucine-rich repeat kinase 2 gene; PARK2- parkin 2 gene; PINK1 - PTEN-induced putative kinase 1 gene; MAPT - microtubule-associated protein tau; GRN- progranulin; C9ORF72 - chromosome 9 open reading frame 72; SOD1 – superoxidedismutase 1; TARDBP - TAR DNA-binding protein; FUS - FUS RNA-binding protein (FUS); VCP - valosin-containing protein gene.

Fonte: Os autores, 2021.

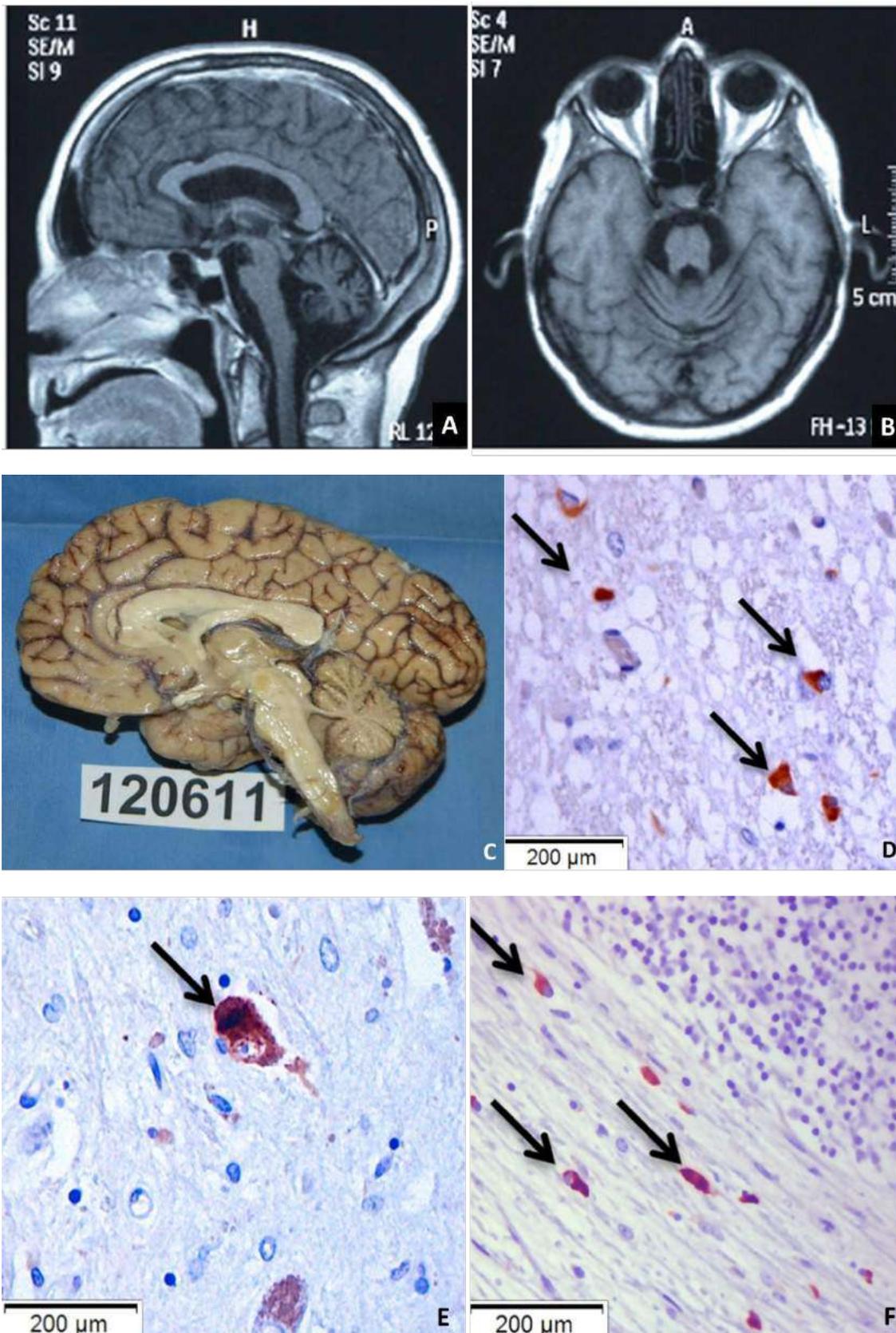



Figura 3: Parkinsonismo atípico – atrofia de múltiplos sistemas. **A e B**: RM na sequência T1WI nos planos sagital e axial mostrando atrofia de ponte, bulbo e cerebelo. **C**: exame macroscópico do encéfalo do caso demonstrado em A e B. **D** e **E**: Técnica imuno-histoquímica para anticorpo anti-α-sinucleina demonstrando as inclusões citoplasmáticas gliais em oligodendrócitos. **D**. inclusões perinucleares; e **E**. na ponte; **F**: inclusões positivas para o anticorpo anti-α-sinucleína em oligodendrócitos localizados na substância branca de cerebelo.

Fonte: Os autores, 2021.

Em um número crescente de DN, incluindo DA, DP e ELA, tem sido proposto que a progressão do processo patológico ocorra através de um mecanismo denominado *príon-like*, no qual a proteína com conformação anormal serviria como “modelo”, com a capacidade de induzir proteínas normais a mudarem sua conformação. Desta forma haveria a propagação do processo patológico de maneira estereotipada ao longo de conexões neurais, com disseminação trans-sináptica ou através do espaço extracelular. Embora este mecanismo não esteja totalmente esclarecido e ainda seja alvo de debate, estudos *in vitro* e *in vivo* têm sustentado a teoria[38].

Doença de Alzheimer: a DN mais frequente. O diagnóstico histopatológico se baseia na apresentação conjunta de placas neuríticas e enovelados neurofibrilares (NFt). As placas neuríticas são extracelulares (Figura 4C e D) e apresentam um centro formado por agregado do peptídeo β-amiloide circundado por fragmento de axônios e dendritos degenerados (Figura 4A e B). Enovelados neurofibrilares (NFt) são agregados intracelulares de uma forma excessivamente fosforilada da proteína associada ao microtúbulo, proteína tau (Figura 4E e F). A progressão dos agregados proteicos segue um padrão estereotipado: os agregados de β-amiloide começam a acumular no neocórtex em torno de 20 anos antes do início das manifestações clínicas e são abundantes quando a demência está clinicamente instalada, mas não têm uma correlação direta com as severidades ou a progressão da demência. Por outro lado, a extensão e distribuição dos NFt têm um paralelo com a progressão da doença, aparecendo inicialmente em torno de 50 anos, em indivíduos cognitivamente normais, no tronco encefálico (*locus ceruleus*) e porção medial do lobo temporal (córtex entorrinal e hipocampo)[39]. Nos indivíduos que desenvolvem a doença, existe a disseminação para áreas corticais associativas, estando presentes no córtex temporal, parietal e frontal quando o diagnóstico é estabelecido. Nos estágios finais de doença também estão presentes no córtex occipital e áreas motoras primárias.

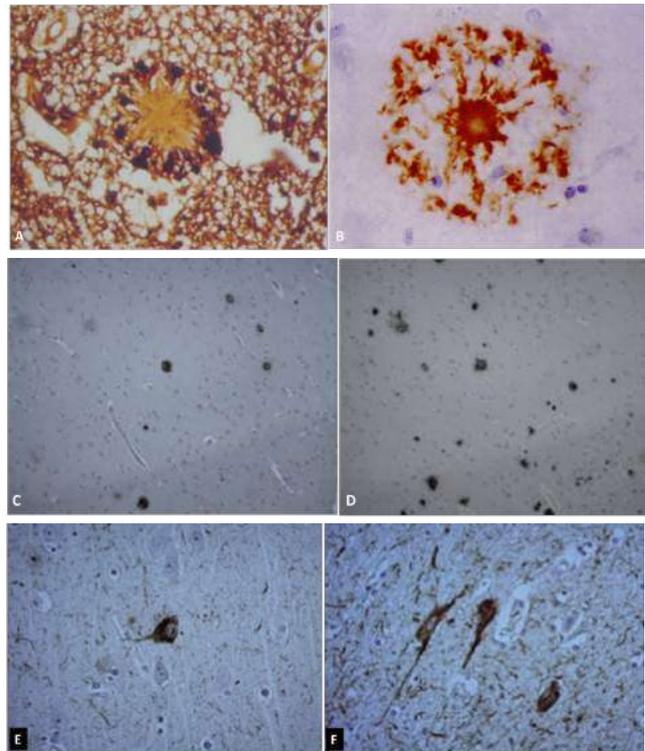



Figura 4: Placas senis. **A**: placa senil - técnica de Glees – Obj. 63X; **B**: mesma placa senil positiva para beta amiloide - Obj. 63X; **C, D**: placas senis no córtex entorrinal (IH β-amiloide – Obj. 10x); **E, F**: enovelados neurofibrilares (NFT) – IH positiva para anticorpo anti- AT8 (tau hiperfosforilada) – córtex entorrinal.

Fonte: Acervo de Fernandez LL, 2021.

## INFECÇÕES DO SNC

Uma grande variedade de microorganismos pode afetar o SN, incluindo bactérias, fungos, vírus, parasitas e príons. Podem ser classificados como patogênicos ou oportunistas; e atingem o SN de várias maneiras: via hematogênica (mais frequente), via nervos periféricos de forma retrógrada, por invasão direta, e através de defeitos congênitos. Na atual pandemia do novo coronavírus (SARS-CoV-2)[40], os relatos de acometimento do SN são bastante variados e incluem: 1) doença cerebrovascular incluindo AVE isquêmico associado com estado pró-trombótico; 2) encefalopatias; 3) complicações imunomediadas como encefalomielite aguda disseminada e Guillain-Barré; 4) mielite, encefalites e meningoencefalite; e 5) complicações neuropsiquiátricas[40].

## DOENÇAS DESMIELINIZANTES

Compreendem um espectro de doenças que inclui desde situações incomuns nas quais não há produção de mielina (hipomielinização) ou há produção anormal, causadas especialmente por leucodistrofias de base genética, até doenças em que há destruição seletiva de oligodendrócitos e/ou da bainha de mielina normalmente formada. O último grupo é mais frequente e envolve processos inflamatórios, agudos ou crônicos. Estão incluídas nesta categoria: 1) esclerose múltipla (EM), que é a doença desmielinizante mais frequente; 2) encefalomielite aguda disseminada (ADEM); 3) esclerose concêntrica (doença de Baló); e 4) neuromielite óptica (NMO).

Embora tenham patogênese e patologia distintas, estas doenças compartilham características morfológicas e vias moleculares de dano tecidual. Em uma lesão desmielinizante típica, existe perda da bainha de mielina com relativa preservação dos axônios, que estão envolvidos em graus variáveis. O grau de degeneração neuroaxonal se correlaciona com a irreversibilidade do déficit funcional, pois a perda da bainha de mielina e dos oligodendrócitos pode ser reparada, pelo menos em parte, através da remielinização, recrutamento e diferenciação das células progenitoras dos oligodendrócitos. Existem evidências que o processo inflamatório conduz à formação das lesões desmielinizantes, mas a origem da inflamação crônica, se primariamente imunomediada ou uma reação a um processo infeccioso crônico ou algum outro processo, ainda não está completamente resolvido.

EM, geralmente, inicia com episódios de sintomas neurológicos focais que regridem, mas recidivam (forma remitente-recorrente – RRMS). Cerca de 10 anos depois, este padrão pode evoluir para sintomas progressivos, com episódios menos distintos (forma secundariamente progressiva – SPMS). Alguns pacientes apresentam quadro progressivo desde início dos sintomas (forma primariamente progressiva – PPMS); e, com menos frequência, uma forma monofásica aguda (tipo Marburg), fulminante, levando ao óbito em torno de um ano.

A patologia da EM é definida pela tríade inflamação, desmielinização e formação de cicatriz glial. O processo inflamatório é mais extenso nas fases iniciais, mas pode estar presente em todos os estágios da doença. Localiza-se ao redor de pequenas veias e vênulas dentro da lesão ativa na substância branca. A infiltração do parênquima por células inflamatórias (especialmente linfócitos T) é, geralmente, associada à desmielinização ativa ou degeneração em lesões pequenas denominadas “placas”. Linfócitos B, monócitos e macrófagos, bem como a micróglia local ativada, participam do processo inflamatório. As placas de desmielinização ativa clássicas ocorrem principalmente na fase aguda da RRMS. A desmielinização é mais frequente na substância branca periventricular e subcortical; nervo, quiasma e tracto óptico; região periventricular do tronco encefálico; cerebelo e medula espinal. Nas formas progressivas, encontramos um maior número de lesões que apresentam um centro de desmielinização e gliose fibrillar cercada por micróglia ativada, alguns macrófagos e dano axonal agudo de extensão variável. A remielinização nas lesões também é variável e, quando ocorre, nunca atinge o mesmo diâmetro da bainha original. Além das placas, existe uma alteração difusa e pronunciada da substância branca e cinzenta que, em estágios tardios, leva a uma atrofia importante com ampliação do sistema ventricular.

ADEM é mais frequente em crianças, geralmente monofásica, após uma infecção ou vacinação, ou ainda pode ocorrer espontaneamente. Existe infiltrado inflamatório perivenular com áreas de desmielinização sem placas confluentes como na EM. Acredita-se ser uma complicação imunomediada a partir de uma infecção fora do SNC.

NMO foi por muito tempo considerada um subtipo de EM, mas atualmente é classificada separadamente. A maioria dos pacientes expressam autoanticorpos contra aquaporina 4 – canal de água dos astrócitos. A patologia difere da EM,

apresentando lesões de caráter mais destrutivo, e tem como alvo principal a medula espinal, com lesões longitudinalmente extensas, e o sistema óptico.

## EPILEPSIA

Epilepsia é um distúrbio neurológico frequente em que há uma tendência a crises epilépticas recorrentes. Existe um grupo heterogêneo de doenças e fatores de predisposição associados à epilepsia (Tabela 12).

| | |
|---|---|
| **Anormalidades corticais** | Esclerose Hipocampal, Displasia Cortical focal |
| **Tumores** | DNET; Hamartomas; Tumores glioneurais de baixo grau |
| **Trauma** | |
| **Doença cerebrovascular** | Malformação Vascular AVE isquêmico ou hemorrágico |
| **Infecções** | Meningites e Encefalites Virais e Bacterianas; Neurocisticercose, tuberculose, HIV |
| **Doenças inflamatórias imunomediadas** | Encefalite de Rasmussen; LES e doenças colágeno |
| **Doenças neurodegenerativas** | Doença de Lafora, Doença de Creutzfeldt-Jakob, Doença de Alzheimer |
| **Doenças metabólicas** | Doença lisossomal, Distúrbio eletrolítico, Uremia, abuso álcool e outras drogas |

Tabela 12. Epilepsia adquirida.

Fonte: Os autores, 2021.

## ESCLEROSE HIPOCAMPAL (ESCLEROSE MESIAL TEMPORAL)

É diagnóstico frequente nas ressecções de lobo temporal por epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso, especialmente em adultos. A causa ainda não é completamente conhecida, mas provavelmente é adquirida e multifatorial. Um insulto cerebral precoce na vida, como uma crise febril, pode ser o fator desencadeante do dano progressivo ao hipocampo[41].

É caracterizada por um padrão específico de perda neuronal e gliose. O hipocampo afetado pode estar firme e de tamanho reduzido (Figura 5A), com aumento do corno temporal do ventrículo lateral. Em um caso típico, a histopatologia mostra envolvimento das regiões CA1, CA4 e CA3, com preservação de CA2, associada à gliose e dispersão das células granulares do giro denteado (Figura 5B e C).

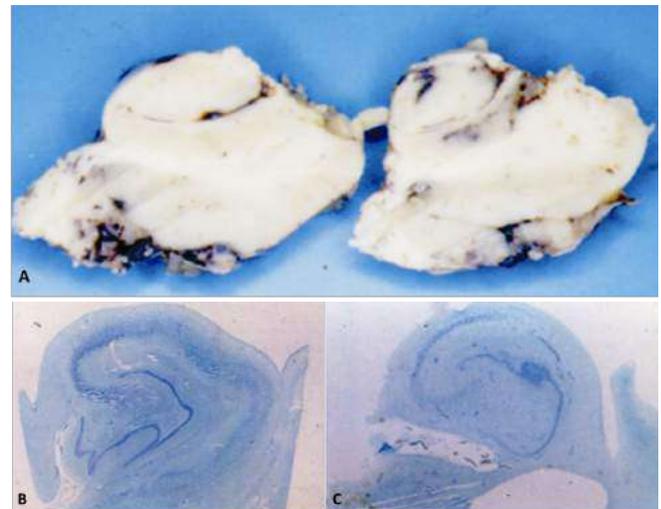



Figura 5: Epilepsia. **A**: aspecto macroscópico de uma atrofia hipocampal em caso de epilepsia; **B**: aspecto microscópico de hipocampo normal – coloração de Nissl; **C**: aspecto microscópico de uma atrofia hipocampal em um caso de epilepsia – coloração de Nissl.

Fonte: Os autores, 2021.

## DISPLASIA CORTICAL FOCAL (FCD)

É uma lesão malformativa que resulta de desenvolvimento cortical anormal, frequentemente associada com epilepsia de difícil controle, tanto em crianças quanto em adultos. As lesões localizam-se com frequência nos lobos frontal e temporal e podem ser vistas macroscopicamente como um espessamento cortical e/ou indefinição da transição substância cinzenta/substância branca.

Uma força-tarefa da ILAE (*International League Against Epilepsy*) introduziu um sistema de classificação baseado em características neuropatológicas[42]. FCD tipo I é caracterizada por anormalidades na laminação do córtex

cerebral; FCD tipo II apresenta, além de laminação anormal, anormalidades citológicas com neurônios dismórficos, com ou sem células balonadas (Figura 6A, B e C); e FCD tipo III apresenta alteração da laminação cortical associada a uma lesão principal como EH, tumor, malformação vascular ou outra lesão adquirida precocemente na vida. Uma revisão recente[43], ressalta a necessidade de inclusão de informações sobre características genéticas e moleculares na FCD tipo II, além de aspectos clínicos e cirúrgicos validados, com proposta de um sistema de classificação integrada clinico-patológica e genética.

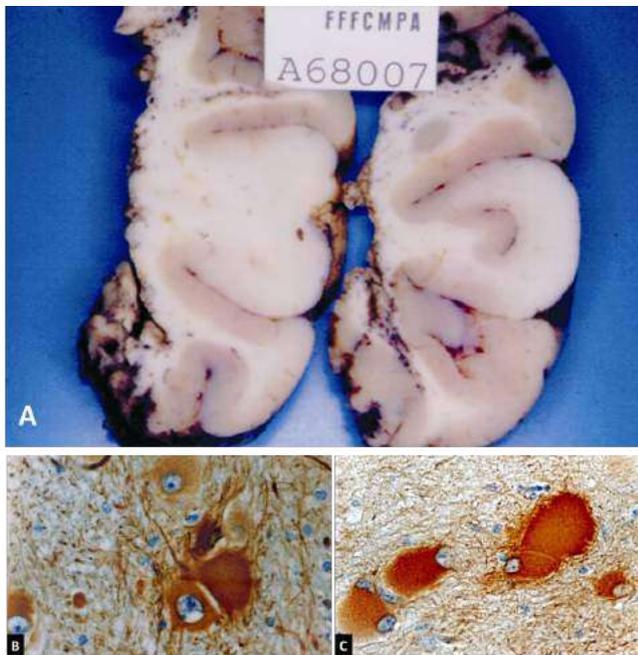



Figura 6: Epilepsia. **A**: aspecto macroscópico de displasia com alteração da forma e da laminação cortical em caso de FCD tipo II; **B**: positividade para Nestina em caso de displasia de células balonadas; **C**: positividade para Vimentina nas células balonadas.

Fonte: Os autores, 2021.

As doenças que acometem o SNC são complexas e compreendem desde malformações congênitas a alterações metabólicas hereditárias ou adquiridas, passando pelas neoplasias. Com o desenvolvimento tecnológico nas diferentes áreas, atualmente podemos dispor para o diagnóstico dessas patologias, além de uma boa avaliação clínica, estudos complementares morfológicos, funcionais e laboratoriais, incluindo estudos genéticos. A neuroimagem, ressaltando a ressonância magnética (RM), pode demonstrar alterações morfológicas com alta qualidade que poderiam ser comparadas à nitidez das descrições anatomopatológicas de uma autópsia. A RM funcional pode verificar alterações dos metabólitos do parênquima encefálico, como na espectroscopia, que pode demonstrar, por exemplo, alteração na relação de N-acetil-aspartato (NAA) e a creatinina (Cr), fato que permite correlacionar as alterações cognitivas com a presença de placas senis e emaranhados neuronais nas demências. Em outras doenças neurológicas, incluindo as neoplasias do SNC podem ter auxílio importante, tanto no diagnóstico como na evolução, pela utilização do estudo espectroscópico. Estudos funcionais como PET ou SPECT, além de serem capazes de identificar alterações metabólicas, já são utilizados com marcadores específicos, permitindo a identificação de componentes até pouco tempo identificados apenas em exames do tecido nervoso. Como exemplo, temos o PET para β-amiloide, já utilizado para avaliar pacientes com demência. O conhecimento adquirido através de estudos anatomo-clínicos, hoje, é já é utilizado em exames pouco invasivos com informações valiosas para diagnóstico e acompanhamento de diversas patologias. A inclusão de aspectos genéticos nas diversas patologias tem modificado nosso entendimento e possibilitado grandes avanços na área.

## REFERÊNCIAS

1. Sokal RR. Classification: purposes, principles, progress, prospects. Science. 1974;185(4157):1115-23.

2. Gilles FH. Classification of childhood brain tumors. Cancer. 1985;56:1850-1857.

3. Virchow R. Die Krankhaften Geschwülste. In: Virchow R, ed. Vorlesungen über Pathologie. Hirschwald: Berlin. 1865.

4. Zülch KJ, Christensen E. Pathologische Anatomie der Raumbeengenden Intrakraniellen Prozesse. Handbuch der Neurochirurgie. 3º edição. Berlin: Springer-Verlag; 1956. p. 1-13.

5. Drevelegas A, Papanikolaou N. Epidemiology, Histologic Classification, and Clinical Course of Brain Tumors. In: Drevelegas A, ed. Imaging of Brain Tumors with Histological Correlations. 2º edição. Heidelberg: Springer; 2011. p. 3-12.

6. His W. Die Neuroblasten und deren Entstehung im embryonalen Mark. Arch f Anat. 1889;249.

7. Ramon y Cajal S. Étude sur la neurogènese de quelques vertèbres. Notes sur l'evolution ontogènique du cervelet. Madrid,1889.

8. Rio Hortega P del. El tercer elemento de los centros nerviosos: Histogênesis y evolución normal de la microglia. Mem. Real Soc. Española Hist. Nat.1921; 21:213-268.

9. Hortega PDR. Tercera aportación al conocimiento morfológico e interpretación funcional de la oligodendroglia. Mem Soc esp Hist nat. 1928;14.

10. Bailey P, Cushing H. A classification of tumor of the glioma group on a histogenetic basis with correlation study of prognosis. Lippincott. 1926.

11. Hortega PDR. Nomenclatura y clasificación de los tumores del sistema nervioso. López e Etchegoyen. 1945.

12. Kernohan JW, Sayre GP. Tumors of the central nervous system. Atlas of tumor pathology. Armed Forces Institute of Pathology. 1952.

13. Zülch KJ. Histological typing of tumors os the central nervous system. Geneva: World Health Organization. 1979.

14. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. Histological typing of tumors of the central nervous system. 2º edição. WHO International histological Classification of tumors. New York: Springer-Verlag; 1993.

15. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. Cancer. 1988;62(10):2152-2165.

16. Sternberger LA, Hardy PH, Jr, Cuculis JJ, Meyer HG. The unlabeled antibody enzyme method complex (horseradich peroxidase-antihorseradich peroxidase) and its use in identification of spirochetes. J Histochem Cytochem. 1970;18:305-333.

17. Kleihues P Cavenee WK (Eds). Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Nervous System. Lyon: IARC Press/WHO; 2000.

18. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of tumors of central nervous System. Lyon: IARC Press/WHO; 2007.

19. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, *et al*. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. 2016;131(6):803-820.

20. Louis DN, Perry A, Wesseling P, *et al*. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021;23(8):1231-1251.

21. Wen PY, Packer RJ. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinical implications. Neuro Oncol. 2021;23(8):1215-1217.

22.Louis DN, Wesseling P, Paulus W, *et al*. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). Acta Neuropathol. 2018;135(3):481-484.

23. Brat DJ, Aldape K, Colman H, *et al*. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. Acta Neuropathol. 2020;139(3):603-608.

24.Louis DN, Wesseling P, Aldape K,*et al*. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. Brain Pathol. 2020;30(4):844-856.

25. Ellison DW, Aldape KD, Capper D, *et al*. cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors. Brain Pathol. 2020;30(5):863-866.

26. Coutinho LMB, Hilbig S, Oliveira FH. Diagnóstico Topomorfológico das Neoplasias Intracranianas. Rio de Janeiro: DiLivros; 2017.

27. Chimelli L. Classificação dos tumores do sistema nervoso central - OMS 2016. O patologista. 2016;125:10-11.

28. Ernestus RI, Schröder R, Stützer H, Klug N. Prognostic relevance of localization and grading in intracranial ependymomas of childhood. Childs Nerv Syst. 1996;12(9):522-526.

29. Raghunathan A, Wani K, Armstrong TS, *et al*. Histological predictors of outcome in ependymoma are dependent on anatomic site within the central nervous system. Brain Pathol. 2013;23(5):584-594.

30. Pereira ELR, Soares ALP, Soares LP, Soares RP, Soares DP, Leitão EM. A nova classificação OMS dos tumores do sistema nervoso. O que neurocirurgiões precisam saber. J Bras Neurocirur. 2018;29(3):545-552.

31. Witt H, Mack SC, Ryzhova M, *et al*. Deliniation of two clinically and molecularly distinct subgroups of posterior fossa ependymoma. Cancer Cell. 2011;20(2):143-159.

32. Pajtler KW, Witt H, Sill M, *et al*. Molecular Classification of Ependymal Tumors across all CNS Compartments. Histopathological Grades and Age Groups. Cancer Cell. 2015;27(5):728-743.

33. Ellison DW, Kocak M, Dalton J, *et al*. Definition of disease-risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathological, and molecular variables. J Clin oncol. 2011;29(11):1400-1407.

34. Feigin VL, Vos T, Nichols E, *et al*. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. Lancet Neurol 2020;19:255–265.

35. Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. Acta Neuropathol. 2010;119(3):277-290.

36. Ferrer I, Vidal N. Neuropathology of cerebrovascular diseases. Handb Clin Neurol. 2017;145:79-114.

37. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017;9(7):a028035.

38. Colin M, Dujardin S, Schraen-Maschke S, *et al*. From the prion-like propagation hypothesis to therapeutic strategies of anti-tau immunotherapy. Acta Neuropathol. 2020;139:3–25.

39. Oliveira FH, Rodrigues Neto E, Fonseca MK, *et al*. Neurodegenerative changes in the brainstem and olfactory bulb in people older than 50 years old: a descriptive study. Arq Neuropsiquiatr. 2015;73(7):569-577.

40. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, *et al*. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. Brain. 2020;143(10):3104-3120.

41. Thom M. Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. Neuropathol Appl Neurobiol. 2014;40(5):520–543.

42. Blumcke I, Thom M, Aronica E, *et al*. The clinico pathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an adhoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. Epilepsia. 2011;52(1):158–174.

43. Najm IM, Sarnat HB, Blümcke I. Review: The international consensus classification of Focal Cortical Dysplasia - a critical update 2018. Neuropathol Appl Neurobiol. 2018;44(1):18-31.

# PARTE 11
# DOR E ESPASTICIDADE

# CAPÍTULO 46

## DOR

**Pedro Antônio Pierro Neto**

**Giovanna Galafassi**

**Pedro Henrique Simm Pires de Aguiar**

**Paulo Henrique Pires de Aguiar**

### INTRODUÇÃO

Os primeiros seres humanos, desde a primeira sensação de dor, talvez tenham buscado esclarecer o significado desse desconforto e, muito provavelmente tenham criado o primeiro tratamento de saúde realizado. Inicialmente, as dores se dividiam em duas formas, as de causas externas (queimaduras, traumas, circuncisão, etc.) e as de causas internas (cefaleia, dores abdominais, cólicas menstruais, etc.). As dores de causas externas eram mais fáceis de explicar, enquanto as de causas internas eram atribuídas a causas místicas e estaria relacionada a punições decretadas por deuses ou demônios. No início de nossa civilização, período neolítico (9.000 a.C.) e durante muitos séculos, os atos médicos eram exercidos por sacerdotes (xamãs, feiticeiros, curandeiros, entre outros) que utilizavam pequenos procedimentos e remédios naturais para as dores de causas externas e oferendas e sacrifícios para as dores de causa internas.

A desconstrução que a dor seria uma punição e que existia uma razão mística, teve início no ocidente por Hipócrates (460 a 377 a.C.) que descreve sua ocorrência, ocasionada por alterações no equilíbrio do organismo, considerando-a, desta forma, como uma manifestação clínica importante no processo de doença, pois era uma ferramenta para determinar sua localização e gravidade. Aristóteles (384-322 a.C.) acreditava que a estimulação dolorosa iniciava na pele e era conduzida pelo sangue até o coração[1,2].

Galeno (129-199) definia que a dor era uma sensação originada no cérebro e que não tinha relação com nada místico. Leonardo da Vinci (1452-1519) descreve os nervos do corpo e sua relação com a dor, sendo a medula como condutora dos estímulos e os ventrículos, a estrutura receptora das sensações. No século XVII, René Descartes (filósofo, físico e matemático francês), no seu *Traité de l'homme*, propôs que o corpo se assemelhava a uma máquina, e que a dor seria uma perturbação e propõe a sua descrição da via dolorosa (figura 1). Segundo o filósofo, ao encostar o pé em uma chama acesa, as partículas de calor penetravam por nossa pele e eram levadas até o nosso cérebro através de um fio condutor. No cérebro, abriam uma cavidade e liberavam os espíritos animais, que iam até os músculos, gerando o movimento necessário para afastar a perna da causa da dor[1,2].

René Descartes - 1662

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Constuddescart1.png

Figura 1: De Homine (1662) por René Descartes (1594-1660).

Fonte: Descartes, 1662[3].

Essa teoria mudou a ideia que se tinha até então: a de que a dor tinha uma origem mística ou mesmo espiritual, e passou a ser considerada como de causa física ou mecânica. O coração deixa de ser considerado como o “centro da dor” e volta a ser o cérebro. Desde então, o conhecimento sobre a dor não para de expandir e novos fármacos e formas de tratamento surgem a cada dia para conter um mal que atinge quase 30% da população[4].

## ANATOMIA E FISIOLOGIA DAS VIAS DOLOROSAS

### Sistema espinotalâmico

O sistema espinotalâmico ou ventrolateral, também é conhecido como a “via para dor e temperatura”, porque essas modalidades de sensibilidade são transmitidas ao encéfalo pelo trato espinotalâmico[5-8].

Os receptores para dor são chamados de nociceptores e consistem em terminações nervosas periféricas. Essas fibras são componentes menores do grupo A, com bainhas de mielina delgadas, e fibras do grupo C amielínicas. A dor pode ser sentida como duas ondas separadas por um intervalo de poucos décimos de segundo. A primeira onda é aguda e localizada, conduzida por fibras do grupo A. A segunda onda, mais difusa e ainda mais desagradável, depende de fibras do grupo C, com lenta velocidade de condução[8].

O mecanismo de percepção da dor é inseparável daquele de iniciação da inflamação, que é a resposta do tecido vivo a qualquer tipo de lesão. As células lesadas liberam mediadores químicos que atuam no sistema vascular e nervoso. As dilatações das vênulas causam rubor e tornam a área afetada permeável ao plasma, provocando edema local. A consequência a seguir é a estimulação das terminações nociceptivas levando à dor. Os impulsos nervosos não se estendem somente ao sistema nervoso central, eles se propagam antidromicamente por outros ramos periféricos das fibras aferentes, provocando a liberação de um neurotransmissor peptídeo, a substância P nos interstícios da derme. Esse peptídeo, além de provocar vasodilatação das arteríolas, também causa desgranulação dos mastócitos, que liberam mais mediadores, aumentando assim o edema perilesional. O resultado é a tríplice resposta de Lewis: vermelhidão, edema, extensão[6-8].

A via central ascendente é formada por corpos celulares pequenos e intermediários, nos gânglios sensitivos espinhais, possuem processos centrais que constituem as divisões laterais das radículas posteriores. Essas fibras conduzem impulsos provenientes dos receptores para dor e temperatura, e entram no trato póstero-lateral (trato de Lissauer) da medula espinal, onde se estendem ramos ascendentes e descendentes que podem variar o tamanho de 1 a 4 segmentos rostrais ou caudais em relação ao segmento de entrada. Os ramos terminais e colaterais das fibras no trato póstero-lateral entram no corno posterior, onde se ramificam profusamente[6-8].

No trato espinotalâmico, a maioria das células possui seus corpos celulares no núcleo próprio (lâminas IV, V e VI). Os grandes neurônios, na extremidade do corno posterior (lâmina I), também contribuem em pequena proporção com

as fibras espinotalâmicas. Os axônios das células do trato atravessam o plano mediano na comissura branca anterior. Continuando pelo corno anterior da substância cinzenta, as fibras ascendem no trato espinotalâmico, situado na parte anterior do funículo lateral e na região adjacente do funículo anterior. Prosseguindo rostralmente, axônios vão se incorporando continuamente à região interna do trato. Nos níveis cervicais superiores, as fibras do segmento sacrais são mais superficiais, seguidas por fibras dos segmentos lombares e torácicos[9-11].

Os tratos ascendentes continuam no interior da medula oblonga, inicialmente sem alterações, porém, quando encontram o nível do núcleo olivar inferior, o trato espinotalâmico atravessa a zona bulbar lateral, também conhecida como área de Monakow. Nesse nível e, por todo o restante do tronco encefálico, as fibras espinotalâmicas constituem a maior parte do lemnisco espinal, que também recebem fibras do trato espinomesencefálico que se destinam ao colículo superior. O lemnisco espinal continua pela região ântero-lateral da parte posterior da ponte. No mesencéfalo, localiza-se próximo à superfície do tegmento, estendendo-se pela margem lateral do lemnisco medial. Em sua passagem pelo tronco encefálico, as fibras espinotalâmicas originam ramos colaterais que terminam na formação reticular pontinha e bulbar e na substância periaquedutal do mesencéfalo[9,10].

A maioria das fibras espinotalâmicas termina no núcleo ventral posterior do tálamo. Esse núcleo consiste em duas partes: ventral póstero-lateral, onde terminam as fibras espinotalâmicas e do lemnisco medial, e a parte ventral póstero medial, que recebe fibras trigeminotalâmicas.

As vias descendentes destacam-se pelo controle das respostas conscientes e reflexas aos estímulos álgicos. Contudo, tanto a percepção subjetiva da dor, como a ocorrência de resposta defensiva podem ser suprimidas sob intenso estresse emocional. Esse efeito pode ser mediado por fibras corticospinais que se originam no lobo parietal e terminam no corno posterior. O controle mais intenso é exercido por certas vias reticulospinais. A mais conhecida dessa via é o trato da rafe espinhal. Originado nos neurônios nos núcleos da rafe da formação reticular bulbar, principalmente do núcleo magno da rafe. Os axônios amielínicos desse trato atravessam a parte posterior do funículo lateral da medula espinal e acredita-se que utilizem serotonina como neurotransmissor[9-11].

## Mecanismos espinais

Acredita-se que a percepção da dor seja modificada por mecanismos neurais no corno posterior da medula. A transmissão de impulso álgico ao encéfalo é alterada por aferências da raiz posterior para outras modalidades sensitivas, especialmente fibras de grandes diâmetros para tato e pressão profunda. Essas fibras possuem conexões sinápticas com dendritos de células da substância gelatinosa. Sequências de impulsos propagados pelas fibras mielínicas de maior diâmetro, podem estimular as células da substância gelatinosa, fazendo com que esses interneurônios inibam as células de tratos relacionados à nocicepção. Esse mecanismo foi postulado por Melzack e Wall na década de 60[9].

Desde então, o entendimento sobre os caminhos da dor e seu componente emocional não parou de ser estudado. Novos fármacos e novas terapias foram desenvolvidas e, apesar de toda nossa tecnologia, cerca de 30% da população ainda sofre desse mal[4].

**Vias da dor (Figuras 2 e 3)**

- trato neoespinotalâmico: ascendente, rápida, fibras A-δ, aguda e bem localizada, neurônio localizado na lâmina I de Rexed;
- trato paleoespinotalâmico: ascendente, lenta, fibras lentas, mal localizada e contínua, neurônio localizado na lâmina V de Rexed:
- trato espinorreticular: os axônios dos neurônios das lâminas VII e VIII que terminam na formação reticular (bulbar e pontina), para logo ascender até o tálamo. Muitos

desses axônios ascendem sem cruzar a linha média;

- trato espinotectal ou espinomesencefálico: formado por axônios de neurônios de projeção das lâminas I e IV que se projetam contralateralmente até a formação reticular mesencefálica e a substância cinzenta periaquedutal até os núcleos parabraquiais da formação reticular. Esse trato, devido as suas conexões com a amígdala, sugerindo que esse trato contribui com os componentes afetivos da dor[12,13].

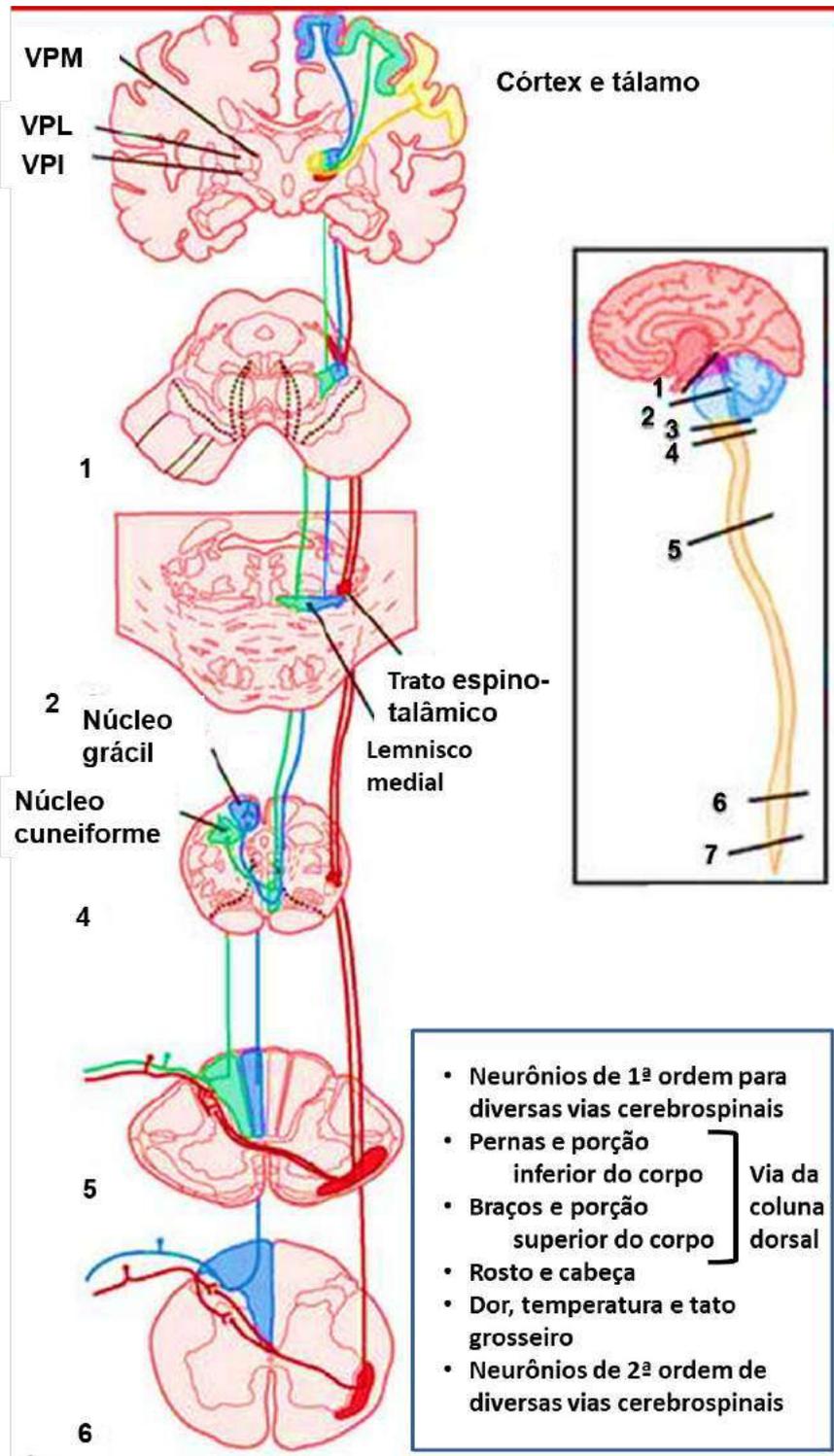



Figura 2: Tratos nervosos e dor.

Fonte: Adaptado de Czarnabay, 2017[12].

**Classificação geral das fibras nervosas (Figura 4)**

- fibras A: grossas, mielinizadas, com alta velocidade de resposta e são subdivididas conforme seu diâmetro (α, β, γ e δ, em ordem decrescente);
- fibras B: fibras eferentes pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo e não encontradas nas raízes dorsais;
- fibras C: amielínicas, de baixa velocidade de condução. As fibras Aδ e C – são as fibras relacionadas à sensibilidade dolorosa.

## DEFINIÇÕES DE DOR

Citamos algumas definições de dor. Do latim, "dolor" – Sensação de desconforto, angústia ou sofrimento. Segundo a IASP – Associação Internacional para Estudo da Dor – "Sensação e experiência emocional desagradável associada à lesão tecidual, real ou potencial, ou descrita em termos desta lesão"[4].

"A dor é uma experiência mental que ocorre apenas no estado consciente".

## CLASSIFICAÇÃO DA DOR

### Etiologia

- dor nociceptiva: provocada pela estimulação excessiva dos nociceptores. Resulta de afecções somáticas e viscerais, relacionadas à lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares.
- dor neuropática: dor primária que resulta de uma resposta anormal do sistema nervoso em decorrência de uma lesão ou disfunção do mesmo. Podem estar relacionadas ao sistema nervoso central ou periférico.
    - central: dores provocadas por lesões ou disfunções no sistema nervoso central e podem surgir meses ou anos após a lesão. Geralmente provocadas por infartos, hemorragias, traumas, lesões desmielinizantes, entre outros. Exemplos: dores mielopáticas, dores talâmicas;
    - periférica: neuropatia actínica entre outros.
- dor psicogênica: fatores emocionais podem gerar sintomas físicos devido à influência do sistema límbico. O fato de sua origem ser vinculada a um estado emocional, assim como as anteriores, não é voluntária e deve ser tratada.
- dor visceral: difere da dor nociceptiva, pois aqui, dificilmente sofre influência de agentes externos, mas as vísceras são alvos de inúmeras doenças. A sensibilidade do tecido visceral a estímulos térmicos, químicos e mecânicos difere significativamente.
- dor no paciente oncológico: divide-se em 3 possibilidades: a doença, ao tratamento ou sem relação com a doença ou tratamento. De qualquer forma, o conhecimento do quimioterápico utilizado ou realizações de qualquer outro tratamento complementar é indispensável para o diagnóstico da síndrome álgica.

### Localização

- dores primárias: ocorre no local da lesão;
- dores secundárias:
    - irradiadas: superficial ou profunda, consequência direta de um nervo sensitivo ou misto. Ex.: ciatalgia;
    - referidas: é a projeção na superfície de uma dor visceral. Ex.: dor em membro superior esquerdo na vigência de um infarto arterial miocárdico.

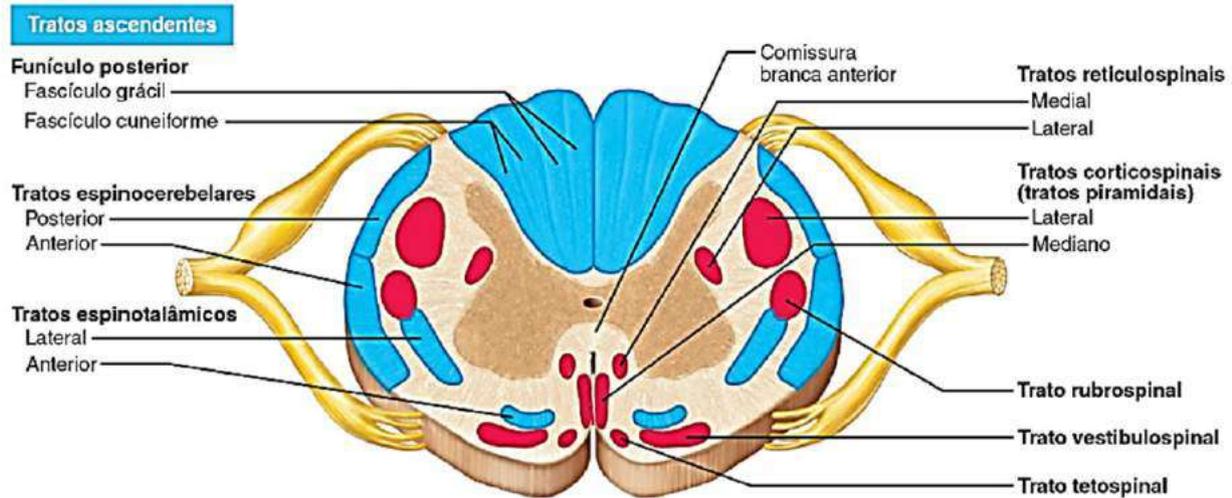



Figura 3: Principais tratos fibrosos na substância branca na medula espinhal cervical.

Fonte: Baseado em Lopes LS, 2016[14].

Figura 4: Classes de fibras somestésicas.

Fonte: Adaptado de Czarnabay, 2017[12].

## Tempo

- dor aguda: manifesta-se transitoriamente durante um período relativamente curto, de segundos a poucos meses, geralmente associadas a lesões em tecidos ou órgãos;
- dor crônica: tem duração prolongada, que pode se estender de vários meses a vários anos e geralmente são as mais comuns e por diversos fatores como: traumas, isquemias, compressões, polineuropatias, dor do membro fantasma, neuralgia pós-herpética, neuralgia do trigêmeo, associada a uma doença crônica;
- dor recorrente: apresenta períodos de curta duração, no entanto, se repetem com frequência.

## Intensidade da dor

- escalas: são usadas para avaliar a percepção de dor do paciente. O próprio paciente classifica sua dor, embora muito eficiente, os resultados podem sofrer influências religiosas, culturais, emocionais entre outros fatores.
    - escala visual analógica (EVA) – O paciente observa e escolhe desenho de rostos do feliz ao triste referindo a estar ou não com dor. Trata-se de uma linha reta contendo seis desenhos de rostos, cuja a interpretação é o rosto sorrindo significa sem dor; e o rosto triste, no final da linha, significa dor intensa (Figura 5)[15];
    - escala analógica numérica (EVN) - O paciente observa e escolhe em uma linha reta com numeração crescente, sendo de 0 (sem dor) até 10 (dor intensa).

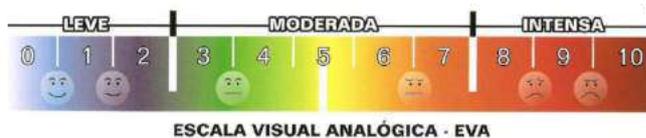



Figura 5: Escala visual analógica – EVA.

Fonte: extraído de Teixeira *et al*. 2011[15].

- escada analgésica: apresentada à sociedade médica em 1986, realizada através de uma parceria entre Organização Mundial de Saúde (Figura 6) e a Associação Internacional para Estudo da Dor. Por meio dessa escada é possível haver uma padronização nos tratamentos, mas após mais 3 décadas de seu lançamento e com a evolução de fármacos e tratamentos minimamente invasivos, fica evidente sua reformulação para os dias atuais. Esse modelo ainda é utilizado e tem 3 patamares de tratamento:
    - 1º degrau: dor leve – analgésicos não opioides + adjuvantes;
    - 2º degrau: dor moderada – opioides fracos + analgésicos não opioides + adjuvantes;
    - 3º degrau: dor intensa – opioides fortes + analgésicos não opioides + adjuvantes

Figura 6: Escada analgésica da Organização Mundial de Saúde.

Fonte: Modificado de Multi Saude Educacional, 2021[16].

A escada analgésica proposta por Oliveira Jr. (Figura 7), apresenta sete patamares e está mais

adequada aos dias atuais[18]:

- 1º degrau etiológico: tratamento da etiologia da dor;
- 2º degrau dor leve: analgésicos não opioides + adjuvantes;
- 3º degrau dor moderada: opioides fracos + analgésicos não opioides + adjuvantes;
- 4º degrau dor intensa: opioides fortes + analgésicos não opioides + adjuvantes;
- 5º degrau intervenção percutânea: bloqueios analgésicos + 3º ou 4º degrau;
- 6º degrau intervenção não ablativa + 3º ou 4º degrau;
- 7º degrau intervenção ablativa + 3º ou 4º degrau.

## TRATAMENTO DA DOR

### Medicamentoso

#### Opioides

- analgésicos: grupo de fármacos que alivia a dor;
- opiáceo: agente derivado do ópio;
- opioide: qualquer componente, endógeno ou exógeno que se liga ao receptor opioide.
- analgésicos opioides: são os fármacos mais efetivos para o tratamento da dor de moderada a intensa.

**Receptores opioides**:

a. mu (μ): provocam analgesia, depressão respiratória, miose, euforia, diminuição no trânsito intestinal entre outros;

b. delta (δ): provocam analgesia, disforia, efeitos psicomiméticos, miose e depressão respiratória entre outros; e

c. kappa (κ): analgesia.

O alívio da dor pela morfina é relativamente seletivo. Diferente dos analgésicos anti-inflamatórios, não existe dose teto, e sim dose suportada pelo paciente antes de efeitos adversos limitantes. Os principais efeitos adversos são: sedação, confusão mental, náuseas, vômitos e depressão respiratória. Da mesma forma que não existe dose teto, também não existe uma dose mínima. Cada indivíduo tem diferenças genéticas nas distribuições e quantidades de receptores opioides, por isso é necessária uma titulação de dose individual[18-20]:

1) morfina: opioide forte, é o fármaco de escolha para o tratamento da dor de moderada a intensa. Contraindicado nas insuficiências hepáticas e renais. A dose analgésica varia de 5 a mais 200 mg, via oral, em intervalos de 4 a 6 h. Existe, no mercado, morfina de liberação lenta, com intervalo entre 8 e 12h. A conversão da morfina parenteral para morfina via oral é vezes 3 (morfina endovenosa de 10 mg equivale a 30 mg da via oral);
2) codeína: opioide de curta duração. É o fármaco de escolha para dor de leve a moderada, não controlada com analgésicos não opioides. Comprimidos de 30 a 60 mg podem ser usados em até 4/4h, mas, na prática clínica, utiliza-se a maioria das prescrições com intervalos de 8/8h. A dose máxima recomendada é 360 mg/dia. Sua potência analgésica comparada à morfina é de 1/10. É o opioide que mais causa constipação;
3) tramadol: não classificado como opioides por alguns autores devido ao seu mecanismo de ação que aumenta a liberação de serotonina e inibe a receptação de noradrenalina, é o

Figura 7 - Escada analgésica modificada por Dr. José Oswaldo de Oliveira Júnior.

Fonte: José Oswaldo de Oliveira Júnior. Tratamento cirúrgico da dor: princípios básicos[17].

opioide que menos causa constipação intestinal, depressão respiratória e dependência. Sua potência analgésica, comparada à morfina, fica entre 1/6 e 1/10. A dose usual é de 50 a 100 mg em intervalos de 4 a 6h ou nas apresentações de liberação prolongada de 100 a 200 mg a cada 12h. A dose máxima diária é 400 mg; e

4) metadona: opioide forte, agonista sintético, é uma alternativa à morfina. Antagonista do NMDA é indicado para dor neuropática. Muito utilizada no rodízio de opioides e no tratamento de dependência de opioides, pode também ser usado em pacientes com insuficiência renal e hepática. Causa menos dependência, menos euforia e menos sedação que a maioria dos opioides; porém, devido a sua imprevisível meia vida e eliminação, sua prescrição deve ser cautelosa. A dose terapêutica pode levar dias. Apresentações de 5 e 10 mg são utilizadas em intervalos de 12/12h. Deve-se aguardar de 3 a 5 dias antes de cada aumento.

5) oxicodona: agonista de receptores mu e kappa. No Brasil, só se encontra sua versão de liberação lenta, em apresentação de 10, 20 e 40 mg e usados em intervalos de 12h.

**Rotação de opioides**

Foi definida como a "mudança de fármaco ou de via de administração com objetivo de melhorar resultados". Quando indicar a rotação de opioides:

a) redução da capacidade analgésica por:

1. evolução da doença;

2. razões farmacodinâmicas como: tolerância ou hiperalgesia induzida por opioides; e

3. razões farmacocinéticas como declínio da absorção do opioide, interação com outros fármacos, acúmulo de metabólitos e/ou falência renal.

b) efeitos adversos incontroláveis/ toxicidade:

1. gastrointestinais como: obstipação, náuseas e vômitos;

2. neurológicos (sedação, sonolência, alucinações etc).

c) outras ocorrências:

1. doses máximas em apresentações com dois fármacos;

2. custo do fármaco;

3. rotura no fornecimento do fármaco; e

4. perda da via.

**Conversão de doses nos opioides**

Primeiro, deve-se sempre converter a dose do opioide utilizado para morfina e depois no fármaco que será utilizado[20]:

a. morfina EV/SC para morfina VO: deve-se multiplicar por 3 a dose EV para VO ou, em situação oposta, dividir por 3. Exemplos de doses de morfina em suas vias: 300 mg de morfina oral = 100 mg de morfina endovenosa = 10 mg de morfina epidural = 1 mg de morfina intratecal.

b. metadona para morfina: para converter morfina oral para metadona oral, a conversão varia conforme a dose de morfina utilizada:

- entre 30 a 90 miligramas de morfina a taxa de conversão 4:1;
- de 90 a 300 miligramas de morfina a taxa de conversão é 8:1;
- de 301 a 600 miligramas de morfina a

taxa de conversão 10:1;

- de 601 a 800 miligramas de morfina a taxa de conversão 12:1;
- de 801 a 1000 miligramas de morfina a taxa de conversão 15:1;
- acima de 1000 miligramas de morfina a taxa de conversão 20:1; e
- para conversão da metadona oral em morfina oral, aplicar a taxa 1:3 (metadona:morfina) independente da dose.

c. codeína para morfina: para converter codeína VO em morfina VO devemos dividir por 10. Ex.: para cada 50 mg de codeína equivale a 5 mg de morfina.

d. oxicodona para morfina: para converter oxicodona VO para morfina a relação é 1,5:1. Ex.: 15 mg de oxicodona equivalem a 10 mg de morfina.

e. tramadol para morfina: para converter tramadol em morfina, a relação é de 1:10 para as apresentações VO e EV. Ex.: 100 mg de tramadol equivalem a 10 mg de morfina.

## Ansiolítico

Melhora analgésica por controle das emoções associadas ao sofrimento físico.

## Relaxante muscular

Indicados para tratamento da dor ocasionada por espasmos, mioclonias e espasticidade.

## Antidepressivos

- tricíclicos: são os mais usados como adjuvantes na dor crônica. Em dose baixa, tem efeito analgésico e potencializam analgésicos anti-inflamatórios não hormonais;
- inibidores da captação de serotonina: não são eficazes no tratamento da dor, mas são eficientes nos transtornos de afetividades provocados por dores crônicas; e
- inibidores duais da captação de noradrenalina e serotonina: tem efeito na dor crônica e são os melhores tolerados.

## Outros

Antipsicóticos: são mais usados na dor oncológica por seus efeitos antieméticos e sedativos. Aumentam meia vida dos antidepressivos tricíclicos.

Anticonvulsivantes: menor reação simpática central. Tem maior eficácia na dor neuropática.

Anti-inflamatórios não hormonais: bom efeito bloqueando e liberando citocinas.

Psicoestimulantes: potencializam ação dos opioides e reduzem a sonolência causada por eles.

Canabinoides: embora descritos para tratamento da dor a quase 5.000 anos, seu mecanismo de ação só foi elucidado nas últimas décadas. Os canabinoides apresentam ação analgésica e são indicados para qualquer tipo de dor e em especial a dor neuropática e seus subtipos, além de provocar uma dissociação entre dor e sofrimento. Devido a poucos efeitos colaterais e ação multifatorial, seu uso vem ganhando espaço em todo mundo.

## Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico da dor só será indicado quando o tratamento etiológico e o tratamento medicamentoso associado a terapia não farmacológica se mostrarem ineficazes. Isso pode ocorrer devido a três possibilidades:

a. o tratamento não tem a resposta esperada em doses terapêuticas;

b. os efeitos colaterais impedem o aumento ou a manutenção de uma dosagem eficaz; e

c. quando o tratamento oferece risco de morte ou agravo da doença, mesmo sendo eficaz, e pela literatura, isso ocorre em menos de 10% dos casos, devido à evolução dos fármacos e de novas terapias antálgicas. Quando falamos que nas melhores expectativas que 30% da população mundial sofre de dor crônica e que 10% desse número irá necessitar de algum procedimento que lhe proporcione uma melhor qualidade de vida, estamos falando de 3% das pessoas do planeta.

1) bloqueios neurolíticos: indicados para dores refratárias, preferencialmente oncológicas. Podem ser usados agentes químicos ou térmicos. Dos agentes químicos, os mais usados são o álcool e o fenol e os agentes térmicos a radiofrequência e a radiação.

a. plexo celíaco: situado no espaço retro-peritoneal, entre T12 e L1, contem gânglios que recebem fibras simpáticas dos nervos esplênicos maior e menor. Pode ser realizada com álcool ou radiofrequência. Indicada para dores viscerais dos órgãos do abdome superior;[10]

b. gânglio ímpar: confluência caudal das cadeias simpáticas para vertebrais. Indicado para alívio de dores perianais. Pode ser realizada com fenol ou radiofrequência;

c. hipogástrico superior: indicado para dores viscerais pélvicas como neoplasia de útero e seus anexos ou endometriose. Pode ser realizada utilizando fenol ou radiofrequência; e

d. hipofisectomia ou neuroadenólise: realizada por microcirurgia por via transfrontal ou transfenoidal ou estereotáctica transnasal. Indicação: neoplasia, incluindo as hormônio-dependentes, dor por desaferentação ou metástase ósseas.

2) neuroestimulação medular espinhal: uma opção de tratamento para dor radicular refratária. Proposta por Shealy *et al.,* em 1967, a técnica utiliza o raciocínio do portão da dor proposta por Melzack e Wall, na década de 60, que sugere a ativação de circuitos inibitórios cortico-talâmicos e as unidades celulares do sistema supressor do tronco encefálico. Embora alguns pacientes não relatem um alívio considerável na dor, a maioria dos pacientes tratados por esse método, referem um alívio de 50 a 70% na intensidade da dor. Pode ser realizada de forma percutânea ou por laminectomia[13,21].

Indicações

a. dor crônica radicular;

b. neuropatia periférica;

c. doença vascular periférica;

d. angina instável;

e. síndrome de dor regional complexa;

f. neuralgia intercostal pós-toracotomia.

A cirurgia pode ser realizada em fase única ou em duas fases, sendo a primeira, denominada fase teste.

A fase teste é realizada quando há dúvida quanto à eficácia do método; normalmente tem duração de 1 a 3 semanas. Nessa fase, é implantado o eletrodo em contato com a face posterior da medula através de uma microlaminectomia ou de punção epidural. O eletrodo é conectado a uma extensão que se conecta a um estimulador externo.

A fase de internalização do sistema ocorre após demonstrada a eficácia do método. Nessa fase, é retirada a extensão e implantada, quando necessária, uma nova extensão e conectada a um neuroestimulador.

Essa cirurgia pode ser realizada em um único tempo, podendo utilizar o acompanhamento neurofisiológico, para um melhor posicionamento do eletrodo.

3) implante de sistema para administração intratecal de fármacos: indicado para pacientes com dores crônicas e refratárias, inicialmente oncológicas. Hoje, sua utilização é indicada também para dores refratárias de origem não oncológicas.

O sistema consiste em implantar um sistema subcutâneo que fornece medicação diretamente no espaço intratecal ou ventricular[13].

Indicações:

a. quando a morfina é eficaz, mas os efeitos colaterais impedem sua permanência ou titulação;

b. quando a dose terapêutica oferece risco ao paciente;

c. espasticidade refratária de origem medular ou cerebral em indivíduos que não respondem ou não toleram o uso oral de baclofeno.

Esse procedimento também pode ser realizado em duas etapas, sendo, a primeira a passagem de um cateter epidural e ministrado morfina em ambiente de UTI, ou realizado em fase única de implantação. Importante ter uma dose inicial sabidamente tolerada pelo paciente e observar por no mínimo 24h. Existem hoje, no mercado, dois sistemas de infusão de bombas. O mais utilizado é o sistema eletrônico que impulsiona o fármaco através do cateter por uma bomba peristáltica, e permite regular a quantidade de fármaco, infundido através de telemetria. Outro sistema de infusão de fármacos intratecal é através de sistemas acionados pela expansão de gás. Esse sistema permite um fluxo controlado, porém fixo.

As bombas necessitam ser recarregadas em até 90 dias devido à estabilidade dos fármacos.

4) lesão do trato de Lissauer e do corno posterior da medula espinal: realizado sob anestesia geral, após laminectomia visando expor a zona de penetração, na medula espinal, das raízes correspondentes à inervação das áreas onde a dor é referida. Então, são realizadas lesões térmicas por radiofrequência com 2 mm de profundidade e 2 mm de distância[9].

Indicações:

Dores neuropáticas do tipo:

a. dor do membro fantasma;

b. neuropatias de plexo de causas actínicas, oncológicas ou traumáticas;

c. neuralgia pós-herpética;

d. dor mielopática;

e. lesão na cauda equina; e

f. espasticidade.

5) cordotomias: consistem na interrupção do trato espinotalâmico no quadrante anterolateral da medula espinal oposto ao lado em que a dor é referida. Pode ser realizada por técnica percutânea ou por laminectomia[22].

O método percutâneo utiliza radiofrequência a 90 graus, por 60 s, e pode ser repetido até se obter analgesia esperada, utilizando-se de anestesia local e leve sedação, pois é obrigatório que o paciente seja colaborativo para obter parâmetros neurofisiológicos seguros. Para pacientes não colaborativos é indicado o método a céu aberto. Indicação somente para dor oncológica que acomete unilateralmente abaixo da linha do mamilo.

6) mielotomias: consistem na interrupção das fibras espinorreticulotalâmicas que cruzam a linha média em direção dos quadrantes ântero-laterais da medula espinhal e se dirigem às estruturas suprassegmentares, produzindo analgesia bilateral e simétrica. O procedimento é realizado a céu aberto após laminectomia. A técnica percutânea é pouco utilizada.

Indicações:

a. em caso de dores oncológicas:
   - região pelvi-perineal;
   - membros inferiores bilateral.

b. dor mielopática;

c. avulsão de raízes do plexo braquial; e

d. neuralgia pós-herpética.

7) mesencefalotomias: conhecida também

como reticulotomia rostral mesencefálica. Procedimento realizado pelo método estereotáxico, visa interromper as vias espino-reticulo-talâmicas. Apresenta resultados favoráveis em 70% dos doentes com anestesia dolorosa em face. Cerca de 50% em doentes com síndrome talâmica, cerca de 69% dos doentes com avulsão de raízes do plexo braquial e cerca de 50% em casos de dor fantasma e no coto de amputação.

Indicações:

a. dor neuropática; e

b. dor oncológica.

8) estimulação encefálica profunda: com a promessa de ser útil no tratamento da dor neuropática, apresenta diversas teorias sobre seu mecanismo de ação, conforme o alvo a ser estimulado.

Alvos: estriado ventral, membro anterior da cápsula interna, núcleo talâmico ventral caudal, lemnisco medial, substância cinzenta periarquedutal, substância cinzenta periarquedutal, núcleo talâmico ventral póstero-lateral e núcleo talâmico ventral póstero-medial e, mais recentemente, a ínsula posterior. Os mais utilizados são: núcleo talâmico ventral caudal, substância cinzenta periaquedutal e substância cinzenta periventricular.

Indicações:

a. dor do membro fantasma; e

b. dor mielopática.

9) estimulação do córtex motor: a estimulação do giro pré-central proporciona melhora imediata em considerável número de casos de dor neuropática. A melhora é provocada pela supressão da atividade talâmica pelos neurônios da área motora. Através do método estereotáxico, é realizada uma trepanação da região do vértex contralateral ao lado da dor e implantado um eletrodo epidural, cobrindo o giro pré-central. O controle do posicionamento é realizado pelo registro da atividade sensitiva gerada pela estimulação.

Indicações:

a) dor do membro fantasma;

b) avulsão de plexo; e

c) dor neuropática central pós-AVE.

10) bloqueios anestésicos: as substâncias comumente administradas são a procaína, lidocaína, prilocaína, bupivacaína e ropivacaína e podem ser injetadas nas vizinhanças dos troncos nervosos, plexos, raízes nervosas, espaço epidural e subaracnoide. O bloqueio anestésico, além de um objetivo terapêutico, também fornece informações quando ao diagnóstico e prognóstico[22].

11) cingulotomia anterior: na própria definição de dor postulada pela IASP, a dor além de ser uma sensação também é uma experiência emocional desagradável associada à lesão tecidual real ou potencial. Tal descrição coloca a sensação álgica e a experiência emocional como fatores indissolúveis, no qual, após um determinado período de dor, esses dois fatores acabam se fortalecendo. O objetivo desse procedimento é a redução dos aspectos emocionais da dor e, se mesmo assim, a dor permanecer, perde-se seu caráter incomodativo e reduzem-se os transtornos de afetividade, tais como a ansiedade e a depressão.

12) radiofrequência: indicada para dores neuropáticas periféricas[23,24]:

a. convencional: método de lesão térmica, utilizando corrente elétrica alternada de alta frequência, através de uma ponta ativa que varia entre 2 e 15mm. O método consiste em um gerador que alimenta uma placa dispersora de elétrons e uma agulha com ponta ativa. O choque dos elétrons, na ponta ativa, provoca o aquecimento necessário para a lesão. O alvo deve estar localizado na lateral da agulha. Esse procedimento é ablativo e, por isso, existe risco de dor por desaferentação; e

b. pulsada: método não ablativo (não provoca lesão). Ao invés de emitir ondas de forma contínua, como ocorre na técnica convencional, nessa modalidade terapêutica, são gerados pulsos de ondas em interva-

los definitivos. O alvo fica na extremidade da agulha, o campo elétrico é de maior intensidade. Por não provocar lesão, não apresenta risco de dor neuropática.

13) neuromodulação de nervos periféricos: tratamento que tem sua indicação para tratamentos de dores neuropáticas periféricas refratárias ao tratamento convencional. A proposta é modificar a transmissão sináptica, estimulando ou inibindo determinados circuitos do sistema nervoso periférico. Um fator que determina o sucesso dessa técnica é ter bons resultados com bloqueios, mesmo por curto espaço de tempo. Melhores resultados na cefaleia cervicogênica e nas sacroileítes[24].

14) neurotomia retrogasseriana: a dor trigeminal acontece devido a uma lesão ou disfunção do V par de nervo craniano e é considerada como uma das mais intensas síndromes álgicas. Descrita pela primeira vez o século XVI, tem uma maior incidência entre a 5º e 6º década de vida, predomínio no sexo feminino e no lado direito. Seu diagnóstico é clínico e normalmente responde bem a medicações antiepiléticas como a carbamazepina. Na falência do tratamento clinico, é indicada a intervenção cirúrgica, que pode ser realizada por diversos métodos.

- descompressão neuro-vascular: forma mais eficiente, porém mais invasiva. Descrita por Frazie em 1901 e introduzida no Brasil pelo Dr. J.R. Portugal, teve sua técnica modificada ao longo dos anos; e

- micro-compressão por balão: lesão mecânica provocada por isquemia.

a. radiofrequência retrogasseriana: lesão térmica. Técnica minimamente invasiva, com alta eficiência e baixo risco. A diferença com a técnica de micro-compressão por balão, é que, nesse método, a lesão é controlada. O ponto de entrada é pela clássica via descrita por Hartell (30 mm anterior ao *tragus*, borda inferior da órbita na linha média pupilar, 25 a 30 mm da comissura labial) para punção do forame oval. O paciente deve estar colaborativo com leve sedação. Identificado o ramo, é realizada a lesão, porém não está indicada para o ramo oftálmico V1. Avalia-se a hipoestesia álgica antes de terminar o procedimento.

15) neurotomias: podem ser realizadas por lesões térmicas ou químicas em nervos periféricos

a. radiofrequência de esfenopalatino – indicados para cefaleias em salva, neuralgia do trigêmeo V2 e sequela de herpes zoster;
b. glossofaríngeo;
c. vago;
d. grande occipital; e
e. ramos recorrentes das raízes cervicais.

16) nucleotratotomia trigeminal: pode ser realizada por via estereotaxica ou a céu aberto. O método consiste em fazer uma lesão na porção oval do núcleo do trato espinal do nervo trigêmeo (nucleotratotomia do trato espinal do nervo trigêmeo) ou na junção entre o terço médio e o terço inferior da oliva (nucleotratotomia trigeminal pontina). Indicadas para dor fácil por desaferentação ou dor facial atípica, com melhoras entre 62 e 100%, porém com uma taxa de recidiva em torno de 40% ao longo dos anos.

## Vocabulário da dor

**Alodínia**: dor intensa após estímulo não doloroso. Limiar baixo para dor

**Analgesia**: ausência de dor em resposta a um estímulo que normalmente seria doloroso.

**Anestesia dolorosa**: dor em uma área anestesiada.

**Breakthroughpain**: dor episódica incidental e transitória.

**Causalgia**: síndrome de dor ardente sustentada, alodinia e hiperpatia após uma lesão traumática do nervo, muitas vezes combinadas com sintomas vasomotores e disfunção motora e alterações tróficas.

**Disestesia**: sensação desagradável anormal, espontânea ou evocada.

**Dor central**: dor iniciada ou causada por uma lesão primária ou disfunção no sistema nervoso central.

**Hiperalgesia**: um aumento da resposta a um estímulo que normalmente é doloroso.

**Hiperestesia**: aumento da sensibilidade à estimulação.

**Hiperpatia**: resposta explosiva e prolongada a um estímulo.

**Hipoalgesia**: dor em menor intensidade comparada ao que o estímulo causa.

**Hipoestesia**: resposta diminuída a um estímulo.

**Neurite**: inflamação de um ou mais nervos.

**Parestesia**: sensações anormais não dolorosas.

**Somação**: percepção da dor com intensidade crescente.

**Temporal**: aplicação repetitiva do mesmo estímulo doloroso em intervalos curtos.

## REFERÊNCIAS


1. Kiernan JA. Neuroanatomia Humana de BARR. 7º Edição. Manole; 2002.

2. Silverthorn DU. Fisiologia Humana: Uma abordagem Integrada. 7ª ed. Artmed; 2017.

3. Ramozzi-Chiarottino Z, Freire J-J. O dualismo de Descartes como princípio de sua Filosofia Natural. Estudos Avançados. 2013, 27(79):157-170.

4. Teixeira MJ. Fisiopatologia da Dor. In: Irimar de Paula Posso, Eduardo Grossmann, Paulo Renato Barreiros da Fonseca *et al*. (eds). Tratado de Dor, vol. 1, 1a Ed., Sociedade Brasileira da Dor (SBED), 2017. p. 155–196

5. Preston RR, Wilson TE. Fisiologia Ilustrada. 1ª ed. Artmed; 2014.

6. Hall JE. Tratado de Fisiologia Médico. 13ª ed. Guanabara Koogan; 2017.

7. Aires M. Fisiologia 3ª ed. Guanabara Koogan; 2008.

8. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso. 4ª ed. Artmed;

9. Galafassi GZ, Aguiar PHP, Takahashi AA, *et al*. Lesionamento da zona de entrada da raiz dorsal: Revisão Sistemática. Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery 2021; 40(03): e229-e237.

10. Galafassi ZG, Aguiar PHSP, Oliveira NM, et tal. Celiac Plexus Neurolysis: Systematic Review. Rev Chil Neurocirug. 2020;46:37-44.

11. Seba MCC, Bernardo HNSA, Sarturi NMS, *et al*. Cordotomia Cervical em Câncer Terminal: Alívio da Dor em Tratamento Oncológico. Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia. 2021; 40(1): 71-77.

12. Adaptado de Débora Czarnabay. Curso de extensão somatossensorial e função motora. UFGRS, 2017. Disponível em: http://revendofisiologia.com.br/storage/2017/Sistema%20Somatossensorial%20e%20Fun%E7%E3o%20Motora.pdf

13. Galafassi GZ, Simm Pires de Aguiar PH, Si mm RF, *et al*. Neuromodulation for Medically Refractory Neuropathic Pain: Spinal Cord Stimulation, Deep Brain Stimulation, Motor Cortex Stimulation, and Posterior Insula Stimulation. World Neurosurg. 2021;146:246-260.

14. Baseado em Luiza da Silva Lopes. Sistema motor somático. 2016. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/2298264/mod_resource/content/1/sistema%20motor.pdf

15. Débora Czarnabay. Curso de extensão somatossensorial e função motora. UFGRS, 2017. Disponível em: http://revendofisiologia.com.br/storage/2017/Sistema%20Somatossensorial%20e%20Fun%E7%E3o%20Motora.pdf

16. Teixeira RUF, Zappelini CM, Oliveira LG, *et al*. Correlação entre peak flow nasal inspiratório e escala visual analógica pré e pós uso de vasoconstrictor nasal. Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia. 2011;15(2):156-162. doi:10.1590/S1809-48722011000200006.

17. MultiSaude Educacional. https://multisaude.com.br/wp-content/uploads/2017/05/escada-analgesica-oms.jpg

18. José Oswaldo de Oliveira Júnior. Tratamento cirúrgico da dor: princípios básicos. https://www.anestesiologiausp.com.br/wp-content/uploads/cir-da-dor-oncol%C3%B3gica.pdf.

19. Chacur M. Introdução a Fisiopatologia da Dor - Histórico da Dor e Conceitos, Instituto de Ciências Biomédicas III- ICB/USP, Departamento de Anatomia. Disponível em: https://www.anestesiologiausp.com.br/wp-content/uploads/23_04_2014_Aula-de-Introdu%C3%A7%C3%A3o-%C3%A0-Fisiopatologia-da-Dor.pdf.

20. Ashmowi HA, Introdução a Fisiopatologia da Dor. Histórico, Circuitos da Dor e Conceitos. Programa de Educação Continuada em Fisiopatologia e Terapêutica da Dor. USP. 2019. Disponível em: https://www.anestesiologiausp.com.br/wp-content/uploads/Introdu%C3%A7%C3%A3o-%C3%A0-fisiopatologia-da-dor_2019.pdf.

21. Lopes A, Costa CML, Soares FA, *et al*. Manual de Condutas Diagnóstica e Terapêuticas em Oncologia. 4a Ed. São Paulo: AC Camargo Cancer Center, 2015.

22. Camporeze B, Si mm R, Maldaun MVC, Pires de Aguiar PH. Spinal Cord Stimulation in Pregnant Patients: Current Perspectives of Indications, Complications, and Results in Pain Control: A Systematic Review. Asian J Neurosurg. 2019;14(2):343-355.

23. Cavalcanti ASB, Pierro Neto PA. Bloqueios Miofaciais. In: Irimar de Paula Posso, Eduardo Grossmann, Paulo Renato Barreiros da Fonseca *et al*. (eds). Tratado de Dor, vol. 2, 1a Ed., Sociedade Brasileira da Dor (SBED), 2017, p. 1849–1860.

24. Caiado Vencio R, Raffa PEAZ, Ponce ACC, *et al*. An unusual case of lead migration in occipital nerve stimulation: A case report and literature review. Surg Neurol Int. 2021;12:189.

25. Aguiar PHP, Buwembo J., Socomom D., *et al*. Complex regional pain Syndrome: New Concepts Regarding Diagnosis and Treatments. Revista Chilena de Neurocirurgia. 2017;43:59-68.

# CAPÍTULO 47

## ESPASTICIDADE

**Bernardo Assumpção de Monaco**

**Paulo Roberto Franceschini**

**Manoel Jacobsen Teixeira**

## INTRODUÇÃO

A espasticidade é um sintoma comum em diferentes lesões neurológicas caracterizada por hipertonia muscular, como parte da síndrome do neurônio motor superior (NMS). Em 1980, Lance[1] definiu espasticidade como "anormalidade motora caracterizada por aumento dos reflexos tônicos dependente da velocidade do movimento (tono muscular), resultando em hiperreflexia miotática em decorrência de hiperatividade reflexa como componente da síndrome do neurônio de motor superior". Outros achados comuns nos pacientes com espasticidade são: execução inadequada dos movimentos, com co-contrações e movimentos em bloco, reflexos de estiramento anormais, reflexos hiperativos e aumento do tônus muscular, geralmemnte com fraqueza muscular, alentecimento dos movimentos e a incoordenação. Cerca de um terço do acometidos por acidente vascular encefálico (AVE) podem apresentar espasticidade dos membros inferiores, assim como metade dos pacientes com esclerose múltipla (EM) e três quartos das crianças com paralisia cerebral (PC). Mais de 80% dos pacientes que sofreram traumatismo raquimedular (TRM)[2,3] apresentam espasticidade. Outras etiologias que comumente cursam com espasticidade são: traumatismo cranioencefálico (TCE), encefalopatia anóxica, infecções do sistema nervoso central (SNC), tumores, inflamações, doenças neurodegenerativas e metabólicas.

Apesar de a espasticidade poder compensar parcialmente o déficit de força, pode também gerar perdas funcionais e anormalidades mecânicas, o que favorece a ocorrência de espasmos, pode gerar dor, contraturas e desfiguramento. A hipertonia muscular extrema desfavorece a reabilitação, a execução de procedimento fisioterápico, o posicionamento na cadeira de rodas e, no leito, a higiene corporal e favorece a instalação de escaras e de anormalidades articulares [4,5]. O reflexo de retirada exagerado gera contrações agudas da musculatura, dor e deslocamento dos doentes da maca, do leito ou da cadeira [5]. A espasticidade também interfere na organização da matriz extracelular muscular e articular, compromete a mobilidade, o funcionamento, o posicionamento, o conforto, a oferta dos cuidados, a autoestima, o afeto, o humor e o sono dentre outras atividades e resulta em dor, desfiguração, disfunções sexuais e vesicais (bexiga espástica, dissinergia vésico-ureteral), fadiga, contraturas, risco de quedas, desenvolvimento de escaras, má-adaptação de órteses, sobrecarga do cuidador, perdas econômicas e sobrecarga para as instituições previdenciárias e de assistência[5,6].

São achados comuns na espasticidade: a hipertonia muscular especialmente dos músculos anti-gravitários, hiperreflexia segmentar, clono, espasmos dos músculos flexores e extensores, hiperreflexia vesical, sinal do canivete e presença de reflexos posturais primitivos anormais, dentre outros. Os sinais negativos da lesão de neurônio motor superior, como déficit da destreza, fraqueza muscular, paralisia, fadiga, alentecimento dos movimentos, redução da elasticidade dos tecidos e incoordenação motora, costumam acompanhar a hipertonia[6,7].

O hemiplégico geralmente apresenta contração de

uma hemiface, tem rotação interna e abdução do ombro, aduz o braço e apresenta flexão do cotovelo, flexão de dedos e de punho, com a coxa rígida em extensão e o pé posicionado em equino-varo (postura de Wernicke-Mann). A criança espástica apresenta os joelhos discretamente fletidos, os pés juntos, as coxas com adução (em tesoura), os pés em equino varo e a marcha digitígrada. O lesado medular geralmente apresenta espasmos em extensão dos membros inferiores, além de apresentarem sintomas neurovegetativos associados[5–10].

A avaliação clínica e neurológica detalhada, atribuindo especial atenção para com as funções motoras residuais, incluindo-se a marcha, os reflexos e a ocorrência de espasmos espontâneos ou evocados, as funções urinárias, sexuais e gastrointestinais, a sensibilidade, a identificação de escaras, infecções e cálculos urinários, ossificações heterotópicas, fraturas, unhas encravadas e outras anormalidades é essencial para a seleção do tratamento[9–12].

Dentre as escalas que quantificam a espasticidade, duas são as mais utilizadas na neurocirurgia: a escala de Ashworth modificada, que tem 6 graus sendo os menores os menos espásticos (dividida em grau 0; 1; 1+; 2; 3 e 4) e a escala de espasmos de Penn, dividida em 5 graus, sendo os maiores aqueles com mais espasmos (0; 1; 2; 3 e 4)[13]. A gravidade da função motora em crianças com paralisia cerebral pode ser classificada em cinco níveis de acordo com a GMFCS[14], baseada nas limitações funcionais, necessidade de tecnologias assistivas e dispositivos de suporte como cadeiras de rodas e andadores como: 1) limitações para o desempenho das atividades como correr normalmente e pular em só pé; 2) limitações durante marcha em ambiente externo, necessita de corrimão para subir escada; 3) marcha com o auxílio de dispositivos de suporte; 4) marcha em ambiente interno com auxílio, para deslocamentos utiliza cadeira de rodas; e 5) ausência de marcha. As escalas funcionais mais utilizadas para espasticidade em membros superiores são a sistema de classificação da habilidade manual (MACS) e a função motora fina bimanual (BFMF), ambas com 5 diferentes níveis de classificação, onde os menores níveis correspondem à maior função[15,16].

Os exames complementares consistem em imagens, eletrofisiologia, análise de líquido cefalorraquidiano (LCR) e os que visam identificar doenças que possam interferir na espasticidade. Os bloqueios anestésicos para análise funcional de membros e ocorrência de deformidades estruturadas ajudam a definir as condutas subsequentes. A polieletromiografia, a eletromiografia dinâmica associada à análise cinemática dos movimentos e a estimulação elétrica transcraniana do córtex motor são os instrumentos utilizados para a avaliação eletrofisiológica[6,9,10]. A análise tridimensional de marcha tem se mostrado importante instrumento para definição de tratamento multidisciplinar integrado[17–19].

## TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE

A espasticidade não deve ser tratada apenas em função da sua presença, uma vez que pode ser útil para compensar o déficit motor ou evitar eventos trombóticos. Deve ser reduzida a hipertonia excessiva que induz prejuízos funcionais adicionais. O tratamento visa a melhorar a amplitude dos movimentos, a mobilidade articular, a marcha, a adaptação das próteses, o posicionamento e a cosmese e a reduzir o consumo de energia, a ocorrência de espasmos, a dor, a sobrecarga dos cuidadores e do aparelho de saúde e a prevenir a instalação de escaras, retrações tendíneas, lesões ou disfunções viscerais. É importante considerar se déficit motor e de destreza são geralmente mais incapacitantes que a espasticidade. Isto significa que o tratamento da espasticidade deve fundamentar-se na seleção adequada dos doentes para que os ganhos funcionais dentro de certos limites sejam, pelo menos, satisfatórios e não constituam prejuízos adicionais para os doentes e seus cuidadores. Caso não seja impactante, não necessita tratamento. Influenciam também o plano

e o momento do tratamento, a idade da criança, a presença de morbidades associadas, como presença de contraturas fixas, convulsões e comprometimento cognitivo, capacitar os famíliares e terapeutas[6].

O tratamento da espasticidade deve iniciar-se com medidas conservadoras, incluindo-se o uso de medicações específicas, execução de programa de reabilitação orientado por médicos fisiatras e suporte de equipe multidisciplinar (neurologistas, neurocirurgiões, ortopedistas, urologistas, psiquiatras, cirurgiões plásticos, psicólogos, enfermeiros, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, etc), preferencialmente em centros de referência (especializados) para reabilitação. Se houver uma doença ativa relacionada com a espasticidade, a mesma deve ser tratada[20], seguida de estabilização clínica do doente, resolução das condições relacionadas à progressão e agravamento da espasticidade (tratamento de inflamação ou infecção), resolução das disfunções viscerais, obstipação, tratamento das escaras, cicatrizes e unhas encravadas, redução dos estímulos dolorosos e de outros estímulos sensitivos estimulantes e o controle dos estresses psicológicos e de outras anormalidades psíquicas e comportamentais dos doentes[7,21]. A própria espasticidade pode funcionar como um fator de piora dela mesma.

Os medicamentos mais utilizados na atualidade para tratar a espasticidade (Quadro 1) consistem principalmente em miorrelaxantes de diferentes classes, sendo o baclofeno a medicação de escolha para o tratamento inicial tanto em crianças como em adultos [22]. O tratamento da disreflexia neurovegetativa é feito com nitratos, anti-hipertensivos, bloqueadores de canais de cálcio (como nifedipina) e antagonistas adrenérgicos alfa (prazocina) ou beta (propranolol)[23,24].

O tratamento intervencionista da espasticidade se dá com uso de agentes neurolíticos (como fenol ou álcool) ou aplicação de toxina botulínica tipo A. A infiltração dos pontos motores musculares ou dos nervos com agentes neurolíticos como o fenol a 3 a 7%, álcool a 50 a 100% ou toxina botulínica pode ser necessária em muitos doentes, pois a neurólise reduz os reflexos tônicos de estiramento rapidamente, porém, de forma fugaz[21,25,26]. A injeção de anestésico local antes da injeção de fenol ou álcool é recomendável para evitar-se a dor em queimor durante o procedimento. A neurólise química é realizada em nervos motores em pacientes com sensibilidade preservada ou nervos mistos em pacientes com lesão medular completa. Pode haver necessidade de sedação ou aplicações de anestésicos locais topicamente durante a injeção em crianças. As infiltrações habitualmente são empregadas para prever os resultados da neurectomia ou da rizotomia e podem, adicionalmente, melhorar a dor. A utilização de métodos complementares nos procedimentos, como eletroneuromiografia, eletroestimulação e uso de ultrassonografia podem otimizar os resultados obtidos, ou mesmo diminuir o volume a ser injetado com mesma eficácia[27,28]. A aplicação de toxina botulínica é um dos tratamentos mais utilizados para a espasticidade, apesar da curta duração de seus efeitos, já que pode ser repetido e apresenta baixo risco de complicações[29].

A neurocirurgia funcional deve ser considerada quando a espasticidade exagerada não for controlada com essas medidas. Devem reduzir a hipertonia sem comprometer a atividade física, o tono muscular útil e as funções sensitivas residuais. Quando há preservação da movimentação voluntária, tais procedimentos visam a readequar a harmonia das atividades entre os músculos agonistas e paréticos e os antagonistas espásticos e, quando a motricidade voluntária está muito comprometida ou ausente, visam prevenir a instalação de deformidades ortopédicas e escaras. Os métodos operatórios podem ser aplicados em casos de hipertonia generalizada ou localizada e seus efeitos podem ser temporários ou permanentes. Incluem os procedimentos realizados nos nervos periféricos, nas raízes nervosas, na medula espinal ou no encéfalo[30].

## TRATAMENTO NEUROCIRÚRGICO

### Infusão intratecal de fármacos

A infusão prolongada de baclofeno (mais comumente), ou menos frequentemente de morfina, midazolam, clonidina e/ou bupivacaína por via intratecal otimiza a eficácia relativa dessas medicações, diminuindo seus efeitos adversos sistêmicos e potencializando sua ação junto ao sistema nervoso central. Penn (1984)[31] foi o pioneiro na infusão de baclofeno via intratecal para tratar doentes com espasticidade. O implante de bomba de infusão intratecal deve ser precedido de um teste para aferir resultados futuros e a reações aos medicamentos. No teste de baclofeno intratecal, deve-se inicialmente injetar *bolus* inicial de 1 mcg/Kg em crianças pequenas, até 50 a 150 mcg em adultos, diretamente no compartimento liquórico. Altas doses de baclofeno intratecal podem levar à intoxicação, caracterizada por tonturas, confusão mental, depressão respiratória, hipotensão arterial, espirros, fraqueza muscular, ansiedade, etc, que pode ser tratada com a administração de 1 a 2 mg de prostigmina por VO, retirada do medicamento da bomba e remoção de 30 a 50 ml de LCR, se necessário. A injeção intratecal de baclofeno é indicada para tratar a espasticidade de doentes paraplégicos ou tetraplégicos especialmente de origem medular, adultos com espasticidade difusa ou crianças com paralisia cerebral (principalmente GMFCS IV e V). Yaksh [32] (1981) observou que a morfina administrada por via intratecal também induz relaxamento muscular, pois inibe a aferência do sistema fusimotor gama e a hiperexcitabilidade multisináptica interneuronal[33,34]. O método de infusão de fármacos intratecal é neuromodulário, e apresenta reversibilidade e possibilidade de resgate dos efeitos. O alto custo, a necessidade de recargas periódicas e de reprogramações são limitações para seu uso, principalmente para pacientes que residem longe do centro de tratamento.

### Estimulação elétrica da medula espinal

Foi introduzida em 1973 para tratar doentes com espasticidade. Entretanto, os resultados da intervenção não foram convincentes e o método não é rotineiramente aplicado para esse fim[35–37].

### Procedimentos neuroabalativos

Representados pelas neurotomias periféricas totais ou seletivas, injeção de neurolíticos por via intratecal, rizotomias percutâneas ou a céu aberto, lesão do trato de Lissauer e do corno posterior da substância cinzenta da medula espinal, mielotomias e dentatotomia cerebelar.

### Neurotomias periféricas seletivas

Indicadas para tratar a espasticidade localizada e que afeta poucos grupamentos musculares. Podem ser realizadas percutâneamente ou a céu aberto. Foram introduzidas para o tratamento da deformidade do pé espástico por Stoffel[37], em 1912, e Gros *et al.*[9] desenvolveram o método microcirúrgico para sua realização em 1972. Em 1985, Sindou *et al.*[39] desenvolveram o método de eletroestimulação e microdissecação para interromper somente as fibras motoras relacionadas à espasticidade sem comprometer a atividade motora, a sensibilidade ou causar amiotrofia. É recomendado realização de bloqueio anterior à ablação, como preditor da cirurgia. Os ramos motores devem ser isolados dos troncos ou fascículos nervosos na extensão de alguns centímetros e estimulados com correntes elétricas com 1 mA ou 0,5V e 2 a 5Hz. É realizada secção de 50 a 80% dos ramos nervosos com subtração de 5 mm para interromper o arco reflexo segmentar. Deve-se evitar a secção de fibras sensitivas para evitar disestesia e dor neuropática[39].

A neurotomia dos nervos obturatores é utilizada para tratar a espasticidade dos músculos adutores das coxas. O ramo posterior deve ser poupado para preservar músculos estabilizadores do quadril, é um procedimento utilizado para melhora do padrão da espasticidade em tesoura em membros inferiores[40–42]. A neurotomia dos músculos

isquiotibiais é indicada para tratar a espasticidade que se manifesta em crianças diplégicas e a prevenir ou evitar a progresssão da deformidade em flexão dos joelhos durante o crescimento[42].

A neurotomia do nervo tibial é indicada para tratar a espasticidade que causa o pé-varo ou equino-varo com flexão dos dedos. As aferências para o músculo sóleo devem ser prioritariamente seccionadas, pois ele é o responsável pela patogênese da queda do pé espástico[42]. A neurotomia do nervo fibular é indicada para tratar a hipertonia em hiperextensão do hálux[42].

Para membros superiores, a neurotomia do nervo mediano é indicada para tratar a espasticidade da mão em pronação[42,43]. A neurotomia do nervo ulnar é indicada para tratar a espasticidade do punho em flexão e em desvio ulnar; a neurotomia ulnar na mão é indicada para tratar a espasticidade em flexão dos dedos, dependente do músculo flexor *digitorum profondus*, assim como, para tratar a espasticidade em adução e ou flexão dependente do músculo adutor do polegar combinadamente com a neurotomia do nervo mediano[42,43].

A neurotomia do músculo cutâneo é eficaz no tratamento da espasticidade resultando em flexão isolada do cotovelo[42]. As neurotomias dos nervos mediano e ulnar são eficazes no tratamento da espasticidade distal dos membros superiores, resultando em hiperflexão dos dedos e do punho[42,43]. A neurotomia dos nervos relacionados aos músculos rotadores externos do ombro proporcionou melhora da espasticidade e da amplitude dos movimentos dos ombros[42].

As neurotomias proporcionam mais relaxamento muscular que as infiltrações com toxina botulínica[44]. As complicações pós-operatórias mais comuns são a ocorrência de hematomas e infecção, mas são raros.

## RIZOTOMIAS

### Rizotomia anterior (motora)

Munro[45,46], em 1945, pela primeira vez submeteu 42 doentes com espasticidade intensa acometendo os membros inferiores à rizotomia anterior bilateral de T11 a S1. O procedimento consistiu da execução de laminectomia seguida da secção das raízes anteriores. Os resultados são bons quanto à resolução da espasticidade, mas o procedimento implica em se desnervar irreversivelmente os músculos que, além de prejudicar o processo de recuperação motora, pode gerar alterações tróficas e escaras[46,47].

### Rizotomia dorsal (sensitiva)

Foi desenvolvida por Foerster[48], em 1908, para tratamento da espasticidade. Tem a finalidade de reduzir as aferências facilitatórias exteroceptivas e proprioceptivas, especialmente as oriundas dos fusos musculares que mantêm ou agravam a espasticidade, sem alterar o trofismo muscular e ou comprometer a possibilidade de recuperação da motricidade voluntária. Foerster realizou rizotomias sensitivas de L2 a S1 e preservou somente a raiz L4 de 157 doentes, sendo 88 crianças com paralisia cerebral e observou que ocorreu redução marcante da espasticidade, à custa de intensa hipotonia e ataxia. Realizou também, a secção das raízes posteriores de C4 a T2 poupando a raiz C6 para tratar doentes com espasticidade dos membros superiores. Gros observou que ocorreram menos complicações quando preservou 20% das radículas, recomendando a preservação da inervação dos músculos responsáveis pelo tono útil (músculos quadríceps, abdominais e glúteos músculos) em crianças com espasticidade dos membros inferiores[49]. Em 1977, Fraioli e Guidetti[50] desenvolveram a técnica da rizotomia sensitiva parcial que consistia em seccionar as radículas alguns milímetros antes de sua penetração no sulco dorsolateral. Em 1976, Fasano *et al.*[51,52] descreveram a rizotomia sensitiva funcional, baseada na estimulação

bipolar intraoperatória das radículas posteriores concomitantemente à observação das respostas clínicas e eletromiográficas. O procedimento proporcionou melhora significativa da espasticidade sem comprometimento importante da propriocepção ou da sensibilidade. Peacock e Arens[53], em 1982, descreveram uma série de pacientes operados com a técnica de rizotomia junto ao forame de conjugação, conforme a técnica descrita por Fasano[52].

As rizotomias a céu aberto consistem da execução de laminectomias ou laminotomias, sob anestesia geral, idealmente sem uso de relaxantes musculares. Com o auxílio do microscópio cirúrgico, deve-se abrir a dura-máter para a exposição das raízes sensitivas, estimular suas radículas e, de acordo com a evocação das contrações musculares que induzem evidenciadas com a inspeção da musculatura a ser tratada e/ou com métodos eletromiográficos, seccionar aquelas mais relacionadas ao arco reflexo em questão, conforme sugerido por Fasano[51]. Aproximadamente 50 a 70% das radículas de uma raiz espinal podem ser sacrificadas sem adicionar déficits sensitivos significativos.

Em doentes com lesão medular completa os resultados são melhores quando se seccionam 60% a 80% das raízes sensitivas. Kottke[54], em 1970, e Heimburger *et al.*[55] (1973) recomendaram as rizotomias sensitivas de C1 a C3 para proporcionar redução da espasticidade do membro superior ao reduzir os reflexos tônicos cervicais, poupando a raiz C4 para não comprometer a função do diafragma e as raízes C5 a T1 para não alterar a sensibilidade do membro superior. Bertelli *et al.*[56] descreveram a rizotomia dorsal seletiva na altura do plexo braquial para melhora de espasticidade em membros superiores. Wen-Dong *et al.*[57] (2011) descreveram a técnica de secção da raiz C7 e reinervação do tronco médio do plexo braquial do lado acometido com a raiz correspondente contralateral para tratar a espasticidade em flexão da mão e do dos dedos de crianças com paralisia cerebral.

Sindou *et al.*[58] (1980) observaram que os resultados foram excelentes em 12 de 15 doentes com espasticidade grave decorrente de esclerose múltipla. De acordo com a meta-análise por McLaughlin *et al.* [59] (1998), quanto maior a percentagem de radículas seccionadas, maiores os ganhos nas pontuações da escala GMFM. Em dois ensaios clínicos randomizados, observou-se que a rizotomia acompanhada de fisioterapia intensa foi mais eficaz do que apenas a fisioterapia em relação às pontuações do GMFM[60,61]. Em recente estudo realizado em pacientes com PC GMFCS I, II e III, o resultado confirmou a melhora funcional e em qualidade de vida, além de ser um procedimento custo-efetivo se comparado com o tratamento de crianças não operadas, levando assim o governo britânico a subsidiar o procedimento em seu sistema de saúde[62,63].

As melhoras promovidas pela rizotomia dorsal seletiva não se restrigem apenas à liberação da espasticidade em membros superiores, havendo inúmeros relatos de melhoras adicionais em membros superiores, bexiga, deglutição, fala, cognição entre outros[6,60,64–66]. Salame *et al.*[65] (2002) observaram melhora da espasticidade dos membros inferiores em todos os doentes submetidos à secção de 50% das radículas sensitivas lombares e sacrais e melhora da amplitude do movimento em 80% dos casos, da marcha em 76% da capacidade de deambular em 20%, da bexiga espástica em 42%, da espasticidade dos membros superiores em 57% e da fala e da cognição em 47% em um ano de acompanhamento; ocorreu hipoestesia temporária em 12 doentes, sendo permanente em quatro, incontinência urinária temporária em seis, infecção da parede cirúrgica em cinco e amiotrofia em dois. Cole *et al.* [66] (2007) trataram 19 crianças com espasticidade decorrente de paralisia cerebral com rizotomia lombar seletiva e observaram melhoria do exame clínico, da cosmese, dos parâmetros temporais, da cinética e cinemática da marcha e da pontuação na escala GMFM. Oki *et al.* [67] (2010) trataram treze crianças com hemiparesia espástica com espasticidade com rizotomia lombossacral e observaram redução do tono dos adutores das coxas, flexores e extensores

do joelho e flexores plantares do tornozelo, melhora que se manteve durante dois anos do comprimento da passada e da qualidade e velocidade da marcha.

As crianças tratadas com rizotomia dorsal seletiva tiveram melhor necessidade de realização de cirurgias ortopédicas quando comparadas com crianças não-operadas[68]. Usualmente, durante o período pós-operatório, ocorre alguma recidiva da espasticidade devido à reorganização sináptica na substância cinzenta da medula espinal[69]. Portanto, a rizotomia sensitiva seletiva é tratamento eficaz em crianças com paralisia cerebral diplégica espástica e proporciona melhora da força global, velocidade e cinemática da marcha nestes casos, além de ser procedimento custo-efetivo e seguro.

O procedimento deve ser seguido de programa intensivo de fisioterapia visando a remobilizar a criança e melhorar sua força. Há manutenção da redução da espasticidade na maioria das crianças com paralisia cerebral em longo prazo[70], mas até 27% delas necessita de medicamentos antiespásticos, procedimentos neurolíticos periféricos ou infiltrações com toxina botulínica complementarmente[69]. Pacientes submetidos a rizotomia dorsal seletiva apresentam melhora na marcha, mesmo em seguimento de longo prazo[71], podendo apresentar ganho no GMFCS em até 58% dos operados; assim como ocorre um ganho de força muscular para a marcha, relacionado com a melhora da espasticidade[72].

## Rizotomias percutâneas (não seletivas)

Foram desenvolvidas por Uematsu[73,74], em 1974, para tratar doentes paraplégicos com lesão medular completa e crises de espasmos ou para debilitados sem condições de se submeter a procedimentos a céu aberto[75]. A rizotomia percutânea por radiofrequência também se revelou eficaz no tratamento da hiperreflexia do músculo detrusor da bexiga neurogênica[76]. Consiste da introdução percutânea com auxílio de radioscopia de um eletrodo em raiz sacral, seguida de estimulação elétrica e de termocoagulação a 85° C durante 90 s com radiofrequência. Sua eficácia aguda é semelhante à da rizotomia a céu aberto, mas as anormalidades sensitivas induzidas são maiores, assim como pode ocorrer recidiva após alguns meses ou anos. Turnbull[75] (1983) tratou a espasticidade de 21 doentes paraplégicos com rizotomia espinal percutânea e observou melhora imediata em 19, havendo manutenção prolongada da melhora em seis e durante período de acompanhamento durante sete a 18 meses; em quatro de seis doentes em que havia alguma sensibilidade preservada, ocorreu agravamento da hipoestesia pré-operatória. Atualmente o método é sugerido como opção para pacientes com lesão medular completa (Frankel A), podendo o procedimento ser repetido em caso de recidiva.

Vles *et al.*[77] (2010) trataram 17 crianças com espasticidade decorrente de paralisia cerebral (todas GMFCS V) com rizotomias lombares percutâneas com rediofrequência sobre o gânglio da raiz dorsal e observaram melhora da espasticidade e da dor, mas ausência de melhora na escala GMFM.

## Rizotomias químicas

Raramente são utilizadas atualmente. Consistiam na injeção de soluções hipobáricas, como o álcool[78,79] ou hiperbáricas, como o fenol a 5 até 20%[80], em glicerina[81], no compartimento intratecal. É necessário adotar posições estratégicas para correto escorrimento da medicação, guiada por marcador e radioscopia. Não são realizadas frequentemente porque é difícil dirigir o agente lítico para as raízes envolvidas na espasticidade. Além disso, a neurólise não é seletiva para lisar as fibras relacionadas ao controle do tono muscular do que resultam complicações quanto às funções motoras e esfincterianas (quase sempre há perda do controle vesical). Além destas complicações, cefaleia e disestesias podem decorrer do procedimento[81].

## Lesão do trato de Lissauer do corno posterior da substância cinzenta da

## medula espinal (LTLCPME)

A LTLCPME (popularmente chamada de "DREZ") foi descrita em 1972 por Sindou[82] para tratar a espasticidade do membro superior de doentes hemiplégicos[83] ou com espasticidade dos membros inferiores de doentes paraplégicos[39] especialmente quando acamados como resultado dos espasmos em flexão ou com dor rebelde e a bexiga neurogênica espástica[11]. Várias são as razões que sugerem que a LTLCPME seja eficaz no tratamento da espasticidade e da bexiga espástica[84] e permita que doentes com deficiência grave possam sentar e deitar confortavelmente com melhora na qualidade de vida. A LTLCPME visa a interromper preferencialmente as fibras finas nociceptivas e as fibras miotáticas calibrosas presentes nas raízes sensitivas e localizadas lateralmente no local de sua penetração na medula espinal, assim como grande contingente do corno posterior da substância cinzenta da medula espinal onde se alojam os circuitos interneuronais que ativam os neurônios envolvidos na espasticidade[39]. A lesão do componente medial do trato de Lissauer reduz a excitabilidade neuronal regional veiculada pelos aferentes nociceptivos e das fibras recorrentes[85]. A LTLCPME consiste em se realizar, sob anestesia geral sem bloqueio neuromuscular ou uso de miorrelaxantes, uma laminectomia ou laminotomia visando a expor o local de penetração na medula espinal das raízes nervosas correspondentes aos segmentos espinais C5 a T1 em casos de espasticidade do membro superior e L2 a S2 em casos de acometimento do membro inferior, que processam o fenômeno espástico. A seguir, com o auxílio do microscópio cirúrgico, realiza-se a estimulação elétrica bipolar das raízes sensitivas visando induzir respostas motoras para, a seguir, realizar-se lesões na zona de entrada da raiz dos segmentos correspondentes, ou por radiofrequência com eletrodo específico para isso, ultrassom, laser, bisturi ou pinça bipolar, angulados a 25 a 45º medial e ventralmente, a lesões seriadas no sulco colateral posterior até a profundidade de 2 a 3 mm no CPME, de modo a lesar as fibras excitatórias do trato de Lissauer e a preservar as inibitórias[85]. A monitorização eletrofisiológica com o registro dos potenciais evocados somatossensitivos pode ser útil para identificar os segmentos da medula espinal a serem tratados[86], assim como a utilização de ultrassonografia intraoperatória[87].

Após a cirurgia ablativa na zona de entrada da raiz dorsal, há significativa ou eliminação da espasticidade e espasmos em 75 e 88% dos doentes, respectivamente, e da dor sem abolição da sensibilidade em 91,6%; durante o periodo pós-operatório com duração média de três anos[39]. Sindou[83] (1986) tratou 16 doentes hemiplégicos com LTLCPME de um membro superior e observou que houve melhora discreta em dois, melhora acentuada em nove e abolição total da espasticidade em cinco. Após a operação, tornou-se possível melhorar os movimentos voluntários em oito doentes e, pelo menos, adquirir boa mobilização passiva em sete. A bexiga hiperativa de doentes que se submetem à LTLCPME de L2 a S1 bilateral para tratar a espasticidade dos membros inferiores pode também beneficiar-se com o prolongamento da cirurgia para os segmentos sacrais S2, S3 e S4[88].

## Mielotomia

Procedimento raramente indicado atualmente, geralmente para pacientes com lesão medular completa que foram refratários a outros tipos de tratamento. McCarty[89] (1954) observou que a mielotomia seletiva resultava em comprometimento permanente das funções da medula espinhal e em abolição das atividades reflexas da bexiga, intestino e ereção; devendo ser indicada apenas abaixo do nível em lesões medulares completas. A mielomia lateral longitudinal desenvolvida por Bischof[90], em 1951, visava interromper as conexões entre o trato corticoespinhal e os motoneurônios sem comprometer a função motora e sensitiva residual em doentes com lesões incompletas. A mielotomia pode ser repetida quando há espasmos ou contraturas articulares graves[91,92].

## Dentatomomia cerebelar

O núcleo denteado está envolvido no planejamento da sequência de movimentos, e já foi alvo de cirurgias ablativas para tratamento de espasticidade, e ainda é alvo de investigação sobre procedimentos neuromodulatórios [93,94]. Sua destruição altera o tono muscular e a postura de animais descerebrados[95]. O maior efeito da dentatomia é a redução da espasticidade ipsilateral[95–97]. Em 1960, Hassler *et al.*[98] (1960) realizaram a primeira destruição estereotáxica do núcleo fastigial e observaram melhora temporária da da espasticidade do tronco em um doente com paralisia cerebral, efeito que se manteve durante um ano. Em 1963, Heimburger e Whitlock realizaram a primeira dentatomia estereotáctica[96]. Ocorre melhora do controle motor voluntário e da coordenação dos movimentos em 50% dos casos, assim como da violência e frequência dos movimentos involuntários e coreiformes. Em 2/3 dos pacientes ocorreu redução dos movimentos anormais de torção axial e discinesias faciais geralmente contralateralmente[96]. Nashold e Slaughter (1969) [99] observaram melhora do tono ipsilateral a dentatotomia medial e lesão do núcleo *interpositus*. O efeito ipsilateral foi mais evidente da operação e também ocorre houve pouco efeito contralateral. Heimburger[100] (1970) tratou 61 doentes, e observou que 50 usufruíram melhora, com duração de 4 a 60 meses, durante os quais, ocorreu recorrência em onze. Concluiu que a melhora foi mais significativa em casos de paralisia cerebral, espasticidade e movimentos coreoatetóticos. Guidetti e Fraioli[84] (1977) trataram 47 doentes submetidos à dentatotomia lateral e intermediária e observaram que ocorreu melhora em cinco de sete doentes com hemiplegia espástica infantil e em sete de onze casos de diplegia espástica. Os resultados foram melhores quando as lesões foram alocadas nas regiões dorsolateral, ventrolateral e intermediária do núcleo denteado e quando as operações foram bilaterais. Mundinger e Ostertag[101] (1977) observaram que as tálamo-subtalamotomias combinadas com as dentatotomias em doentes com espasticidade associada às discinesias proporcionou resultados melhores do que apenas as dentatotomias. Siegfried e Verdie[102] (1977) trataram 50 doentes com dentatotomia ventrolateral, sendo que em 42 dos quais apresentavam síndrome espástica resultante da paralisia cerebral, com 109 dentatotomias, sendo 41 bilaterais e observaram que ocorreu melhora da espasticidade em 44% dos casos em acompanhamento em longo prazo, assim como em 28% dos pacientes com atetose e em 75% com coreoatetose.

## REFERÊNCIAS


1. Lance J. Symposium synopsis. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP, CIBA-GEIGY Corporation, eds. Spasticity, disordered motor control. Miami, FL; Chicago: Symposia Specialists; 1980.

2. Elbasiouny SM, Moroz D, Bakr MM, Mushahwar VK. Management of spasticity after spinal cord injury: current techniques and future directions. Neurorehabil Neural Repair. 2010;24(1):23-33.

3. Martin A, Abogunrin S, Kurth H, Dinet J. Epidemiological, humanistic, and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: a systematic review. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014;10:111-122.

4. Ranatunga KW. Skeletal muscle stiffness and contracture in children with spastic cerebral palsy. J Physiol. 2011;589(11):2665.

5. Ghai A, Garg N, Hooda S, Gupta T. Spasticity - Pathogenesis, prevention and treatment strategies. Saudi J Anaesth. 2013;7(4):453.

6. Tilton A. Management of Spasticity in Children With Cerebral Palsy. Semin Pediatr Neurol. 2009;16(2):82–89.

7. Behari M. Spasticity. Neurol India. 2002;50(3):235.

8. Davis R. Spasticity following spinal cord injury. Clin Orthop. 1975;(112):66–75.

9. Gros C. Spasticity-Clinical Classification and Surgical Treatment. In: Krayenbühl H, Brihaye J, Loew F, *et al.*, eds. Advances and Technical Standards in Neurosurgery. Vienna: Springer; 1979. p. 55–97.

10. Penn RD. History and Current Neurosurgical Management of Spasticity. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR, eds. Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009. p. 1925–1933.

11. Beneton C. The spastic bladder and its treatment. In: Sindou MP, Abbott IR, Keravel Y, eds. Neurosurgery for Spasticity: A Multidisciplinary Approach. Wien: Springer-Verlag; 1991.

| Droga | Dose inicial | Dose máxima (dia) | Doses/dia | Crianças |
|---|---|---|---|---|
| Dantrolene | 25 mg | 400 mg | 4 | 3 mg /kg/dia |
| Baclofeno (VO) | 5 mg | 80 mg | 4 | 40 mg (2 a 7 anos)<br>60 mg (8 a 11 anos)<br>80 mg (12 anos ou mais) |
| Diazepam | 5 mg | 60 mg | 3 a 4 | 0,8 mg /kg/dia |
| Clorazepato | 7,5 mg | 90 mg | 2 a 3 | 0,3 mg /kg/dia |
| Cetazolam | 15 mg | 270 mg | 1 | NA |
| Clonazepam | 0,5 mg | 20 mg | 2 a 3 | 20 mg /dia |
| Piracetam | 2,4 g/dia | 12 g | 2 a 3 | 3,2 g/dia |
| Progabida | 14,3 mg /kg/dia | 45 mg /kg/dia | 3 | NA |
| Tizanidina | 2 mg | 36 mg | 3 a 4 | NA |
| Clonidina | 50 mcg | 2,4 mg | 2 a 4 | 3 mcg/Kg/dia |
| Ciproheptadina | 4 mg | 36 mg | 3 | 0,5 mg /kg |
| Timoxamina | 0,1 mg /kg/dia (IV)<br>40 mg (VO) | 900 mg (VO) | 1 | NA |
| Orphenadrina | 60 mg | 200 mg | 2 | NA |
| Ciclobenzaprina | 5 mg | 40 mg | 3 | 5-30 mg |
| THC/CBD | 2,7/2,5 mg | 32,4/30 mg | 3 | 2,7/2,5 mg |
| Toxina Botulínica A | 100U | 400U | Cada 12 sem | 50U |
| Ziclague (Spray cutâneo) | 3,5 mg | 21 mg | 1 | 3,5 mg |
| Fenotiazinas (Clorpromazina) | 1 mg | 1600 mg | 1 a 6 | 1 mg |
| Carisoprodol | 125 mg | 1,4g | 1 a 4 | 125 mg (16 anos) |
| Gabapentina | 300 mg | 3,6g | 3 | 25-35 mg /Kg/dia |
| Baclofeno (intratecal) | 25 mcg | 1000 mcg | Contínuo | 700 mcg/dia |
| Morfina (Intratecal) | 5 mcg/Kg/dia | 10 mg /dia | Contínuo | 3-5 mcg/Kg/dia |

Quadro 1: Quadro com as principais medicações utilizadas no tratamento da espasticidade.

Fonte: Os autores, 2021.

12. Madersbacher H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts. Spinal Cord. 1990;28(4):217–229.

13. Pierson SH. Outcome measures in spasticity management. Muscle Nerve Suppl. 1997;6:S36-60.

14. Hodgkinson I, Vadot J-P, Bérard C. [Clinical assessment of spasticity in children]. Neurochirurgie. 2003;49(2-3):199–204.

15. Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B, *et al*. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. Dev Med Child Neurol. 2006;48(7):549-554.

16. Beckung E, Hagberg G. Neuroimpairments, activity limitations, and participation restrictions in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2002;44(5):309–316.

17. Joanna M, Magdalena S, Katarzyna BM, Daniel S, Ewa LD. The Utility of Gait Deviation Index (GDI) and Gait Variability Index (GVI) in Detecting Gait Changes in Spastic Hemiplegic Cerebral Palsy Children Using Ankle-Foot Orthoses (AFO). Children (Basel). 2020;7(10):149.

18. Armand S, Decoulon G, Bonnefoy-Mazure A. Gait analysis in children with cerebral palsy. EFORT Open Rev. 2016;1(12):448–460.

19. Ghorbani S, Mahdaviani K, Thaler A, *et al*. MoVi: A large multi-purpose human motion and video dataset. PloS One. 2021;16(6):e0253157.

20. Chatley A, Jaiswal AK, Jain M, Behari S. Congenital irreducible atlantoaxial dislocation associated with cervical intramedullary astrocytoma causing progressive spastic quadriparesis. Neurol India. 2008;56(4):477–479.

21. Khot A, Sloan S, Desai S, Harvey A, Wolfe R, Graham HK. Adductor release and chemodenervation in children with cerebral palsy: a pilot study in 16 children. J Child Orthop. 2008;2(4):293–299.

22. Delgado MR, Hirtz D, Aisen M, *et al*. Practice Parameter: Pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review). Neurology. 2010;74(4):336–343.

23. Rabchevsky AG, Kitzman PH. Latest Approaches for the Treatment of Spasticity and Autonomic Dysreflexia in Chronic Spinal Cord Injury. Neurotherapeutics. 2011;8(2):274–282.

24. Pranzatelli MR, Pavlakis SG, Gould RJ, De Vivo DC. Hypothalamic-midbrain dysregulation syndrome: hypertension, hyperthermia, hyperventilation, and decerebration. J Child Neurol. 1991;6(2):115–122.

25. Simon O, Yelnik AP. Managing spasticity with drugs. Eur J Phys Rehabil Med. 2010;46(3):401–410.

26. Ozcakir S, Sivrioglu K. Botulinum toxin in poststroke spasticity. Clin Med Res. 2007;5(2):132–138.

27. Matsumoto ME, Berry J, Yung H, Matsumoto M, Munin MC. Comparing Electrical Stimulation With and Without Ultrasound Guidance for Phenol Neurolysis to the Musculocutaneous Nerve. PM R. 2018;10(4):357–364.

28. Chang MC, Boudier-Revéret M. Management of elbow flexor spasticity with ultrasound-guided alcohol neurolysis of the musculocutaneous nerve. Acta Neurol Belg. 2020;120(4):983–984.

29. Lukban MB, Rosales RL, Dressler D. Effectiveness of botulinum toxin A for upper and lower limb spasticity in children with cerebral palsy: a summary of evidence. J Neural Transm Vienna Austria 1996. 2009;116(3):319–331.

30. Simpson RKJ, Leis AA. Neurosurgical Management of Spasticity Part I: Evaluation and Medical Management. Contemp Neurosurg. 1995;17(19):1–6.

31. Penn RD, Kroin JS. Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity. Lancet Lond Engl. 1984;1(8385):1078.

32. Yaksh TL, Reddy SV. Studies in the primate on the analgetic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonists and baclofen. Anesthesiology. 1981;54(6):451–467.

33. Erickson DL, Lo J, Michaelson M. Control of intractable spasticity with intrathecal morphine sulfate. Neurosurgery. 1989;24(2):236-238.

34. Rogano LA, Greve JM, Teixeira MJ. Use of intrathecal morphine infusion for spasticity. Arq Neuropsiquiatr. 2004;62(2):403–405.

35. Dimitrijevic MM, Dimitrijevic MR, Illis LS, Nakajima K, Sharkey PC, Sherwood AM. Spinal cord stimulation for the control of spasticity in patients with chronic spinal cord injury: I. Clinical observations. Cent Nerv Syst Trauma J Am Paralys Assoc. 1986;3(2):129–144.

36. Dimitrijevic MR, Illis LS, Nakajima K, Sharkey PC, Sherwood AM. Spinal cord stimulation for the control of spasticity in patients with chronic spinal cord injury: II. Neurophysiologic observations. Cent Nerv Syst Trauma J Am Paralys Assoc. 1986;3(2):145–152.

37. Nagel SJ, Wilson S, Johnson MD, *et al*. Spinal Cord Stimulation for Spasticity: Historical Approaches, Current Status, and Future Directions. Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc. 2017;20(4):307–321.

38. Stoffel A. The treatment of spastic contractures. Am J Orthop Surg. 1912;10:611–644.

39. Sindou M, Abdennebi B, Sharkey P. Microsurgical selective procedures in peripheral nerves and the posterior root-spinal cord junction for spasticity. Appl Neurophysiol. 1985;48(1–6):97–104.

40. Ren S, Liu W, Wang L, Guo C, Pang Q. Utilization of electromyography during selective obturator neurotomy to treat spastic cerebral palsy accompanied by scissors gait. J Integr Neurosci. 2019;18(3):305–308.

41. Sitthinamsuwan B, Chanvanitkulchai K, Phonwijit L, Nunta-Aree S, Kumthornthip W, Ploypetch T. Improvement of sitting ability and ambulation status after selective peripheral neurotomy of the sciatic hamstring nerve together with obturator branches for severe spasticity of the lower extremities. Stereotact Funct Neurosurg. 2012;90(5):335–343.

42. Sindou MP, Simon F, Mertens P, Decq P. Selective peripheral neurotomy (SPN) for spasticity in childhood. Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg. 2007;23(9):957–970.

43. Puligopu AK, Purohit AK. Outcome of selective motor fasciculotomy in the treatment of upper limb spasticity. J Pediatr Neurosci. outubro de 2011;6(1):S118-125.

44. Bollens B, Gustin T, Stoquart G, Detrembleur C, Lejeune T, Deltombe T. A randomized controlled trial of selective neurotomy versus botulinum toxin for spastic equinovarus foot after stroke. Neurorehabil Neural Repair. 2013;27(8):695–703.

45. MUNRO D. The rehabilitation of patients totally paralyzed below the waist, with special reference to making them ambulatory and capable of earning their own living. V. An end-result study of 445 cases. N Engl J Med. 1954;250(1):4-14.

46. Munro D. The rehabilitation of patients totally paralyzed below the waist, with special reference to making them ambulatory and capable of earning their living. N Engl J Med. 1947;236(7):223-235.

47. Freeman LW, Heimburger RF. The surgical relief of spasticity in paraplegic patients: anterior rhizotomy. J Neurosurg. 1947;4(5):435–443.

48. Foerster. Resection of the posterior nerve roots of spinal cord. The Lancet. 1911;178(4584):76–79.

49. Privat JM, Benezech J, Frerebeau P, Gros C. Sectorial posterior rhizotomy, a new technique of surgical treatment for spasticity. Acta Neurochir (Wien). 1976;35(1):181–195.

50. Fraioli B, Guidetti B. Posterior partial rootlet section in the treatment of spasticity. J Neurosurg. 1977;46(5):618–626.

51. Fasano VA, Barolat-Romana G, Zeme S, Squazzi A. Electrophysiological assessment of spinal circuits in spasticity by direct dorsal root stimulation. Neurosurgery. 1979;4(2):146–151.

52. Fasano VA, Broggi G, Barolat-Romana G, Sguazzi A. Surgical treatment of spasticity in cerebral palsy. Childs Brain. 1978;4(5):289–305.

53. Peacock WJ, Arens LJ. Selective posterior rhizotomy for the relief of spasticity in cerebral palsy. South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskd. 1982;62(4):119–24.

54. Kottke FJ. Modification of Athetosis by Denervation of Tonic Neck Reflexes. Developmental Medicine and Child Neurology. 1970;12:236.

55. Heimburger RF, Slominski A, Griswold P. Cervical posterior rhizotomy for reducing spasticity in cerebral palsy. J Neurosurg. 1973;39(1):30–34.

56. Bertelli JA, Ghizoni MF, Frasson TR, Borges KSF. Brachial plexus dorsal rhizotomy in hemiplegic cerebral palsy. Hand Clin. 2003;19(4):687–699.

57. Xu W-D, Hua X-Y, Zheng M-X, Xu J-G, Gu Y-D. Contralateral C7 nerve root transfer in treatment of cerebral palsy in a child: case report. Microsurgery. 2011;31(5):404–408.

58. Sindou M, Millet MF, Mortamais J, Eyssette M. Results of selective posterior rhizotomy in the treatment of painful and spastic paraplegia secondary to multiple sclerosis. Appl Neurophysiol. 1982;45(3):335–340.

59. McLaughlin JF, Bjornson KF, Astley SJ, *et al*. Selective dorsal rhizotomy: efficacy and safety in an investigator-masked randomized clinical trial. Dev Med Child Neurol. 1998;40(4):220–232.

60. McLaughlin J, Bjornson K, Temkin N, *et al*. Selective dorsal rhizotomy: meta-analysis of three randomized controlled trials. Dev Med Child Neurol. 2002;44(1):17–25.

61. Wright FV, Sheil EM, Drake JM, Wedge JH, Naumann S. Evaluation of selective dorsal rhizotomy for the reduction of spasticity in cerebral palsy: a randomized controlled tria. Dev Med Child Neurol. 1998;40(4):239–247.

62. Summers J, Coker B, Eddy S, *et al*. Selective dorsal rhizotomy in ambulant children with cerebral palsy: an observational cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2019;3(7):455–462.

63. Pennington M, Summers J, Coker B, *et al*. Selective dorsal rhizotomy; evidence on cost-effectiveness from England. PloS One. 2020;15(8):e0236783.

64. Engsberg JR, Ross SA, Collins DR, Park TS. Effect of selective dorsal rhizotomy in the treatment of children with cerebral palsy. J Neurosurg. 2006;105(1):8–15.

65. Salame K, Ouaknine GER, Rochkind S, Constantini S, Razon N. Surgical treatment of spasticity by selective posterior rhizotomy: 30 years experience. Isr Med Assoc J IMAJ. 2003;5(8):543–6.

66. Cole GF, Farmer SE, Roberts A, Stewart C, Patrick JH. Selective dorsal rhizotomy for children with cerebral palsy: the Oswestry experience. Arch Dis Child. 2007;92(9):781–785.

67. Oki A, Oberg W, Siebert B, Plante D, Walker ML, Gooch JL. Selective dorsal rhizotomy in children with spastic hemiparesis. J Neurosurg Pediatr. 2010;6(4):353–358.

68. Chicoine MR, Park TS, Kaufman BA. Selective dorsal rhizotomy and rates of orthopedic surgery in children with spastic cerebral palsy. J Neurosurg. 1997;86(1):34–39.

69. Mittal S, Farmer J-P, Al-Atassi B, *et al*. Functional performance following selective posterior rhizotomy: long-term results determined using a validated evaluative measure. J Neurosurg. 2002;97(3):510–518.

70. Tedroff K, Löwing K, Jacobson DNO, Åström E. Does loss of spasticity matter? A 10-year follow-up after selective dorsal rhizotomy in cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2011;53(8):724–729.

71. Langerak NG, Tam N, Vaughan CL, Fieggen AG, Schwartz MH. Gait status 17-26 years after selective dorsal rhizotomy. Gait Posture. 2012;35(2):244–249.

72. Kainz H, Hoang H, Pitto L, *et al*. Selective dorsal rhizotomy improves muscle forces during walking in children with spastic cerebral palsy. Clin Biomech Bristol Avon. 2019;65:26–33.

73. Uematsu S, Udvarhelyi GB, Benson DW, Siebens AA. Percutaneous radiofrequency rhizotomy. Surg Neurol. 1974;2(5):319–325.

74. Smith HP, McWhorter JM, Challa VR. Radiofrequency neurolysis in a clinical model. Neuropathological correlation. J Neurosurg. 1981;55(2):246–253.

75. Turnbull IM. Percutaneous lumbar rhizotomy for spasms in paraplegia. Paraplegia. 1983;21(2):131–136.

76. Young B, Mulcahy JJ. Percutaneous sacral rhizotomy for neurogenic detrusor hyperreflexia. J Neurosurg. 1980;53(1):85–87.

77. Vles GF, Vles JS, van Kleef M, *et al*. Percutaneous radiofrequency lesions adjacent to the dorsal root ganglion alleviate spasticity and pain in children with cerebral palsy: pilot study in 17 patients. 2010;10:52.

78. Shelden CH, Bors E. Subarachnoid alcohol block in paraplegia; its beneficial effect on mass reflexes and bladder dysfunction. J Neurosurg. 1948;5(4):385–391.

79. Evangelou M, Adriani J. Chemical rhizotomy (intrathecal alcohol) for paraplegic clonus. Anesthesiology. 1955;16(4):594–597.

80. Nathan PW. Intrathecal phenol to relieve spasticity in paraplegia. The Lancet. 1959;274(7112):1099–1102.

81. Kelly RE, Smith PCG. Intrathecal phenol in the treatment of reflex spasms and spasti city. Lancet. 1959;274(7112):1102–1105.

82. Sindou M. Étude de la jonction radiculo-médullaire postérieure, la radicellotomie postérieure sélective dans la chirurgie de la douleur. Vaulx en Velin. 1972.

83. Sindou M, Mifsud JJ, Boisson D, Goutelle A. Selective posterior rhizotomy in the dorsal root entry zone for treatment of hyperspasticity and pain in the hemiplegic upper limb. Neurosurgery. 1986;18(5):587–595.

84. Guidetti B, Fraioli B. Neurosurgical treatment of spasticity and dyskinesias. Acta Neurochir (Wien). 1977;(24):27–39.

85. Teixeira MJ, Souza ECD, Yeng LT, Pereira WC. A lesão do trato de Lissauer e do corno posterior da substância cinzenta da medula espinal e a estimulação elétrica do sistema nervoso central para o tratamento da dor por avulsão de raízes do plexo braquial. Arq Neuropsiquiatr. 1999;57:56–62.

86. Jeanmonod D, Sindou M, Magnin M, Boudet M. Intra-operative unit recordings in the human dorsal horn with a simplified floating microelectrode. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1989;72(5):450–454.

87. Monaco BA de, Lopes AJM, Teixeira MJ. Ultrasound-Guided DREZotomy: Technical Note. Stereotact Funct Neurosurg. 2019;97(2):127–131.

88. Sindou M. Microsurgical DREZotomy (MDT) for pain, spasticity, and hyperactive bladder: a 20-year experience. Acta Neurochir (Wien). 1995;137(1–2):1–5.

89. Maccarty CS. The treatment of spastic paraplegia by selective spinal cordectomy. J Neurosurg. 1954;11(6):539–545.

90. Bischof W. [On dorsal longitudinal myelotomy]. Zentralblatt fur Neurochirurgie. 1967;28(3):123–6.

91. Laha RK, Dujovny M, Osgood CP. Dorsal longitudinal myelotomy. Paraplegia. 1976;14(3):189–194.

92. Livshits A, Rappaport ZH, Livshits V, Gepstein R. Surgical treatment of painful spasticity after spinal cord injury. Spinal Cord. 2002;40(4):161–166.

93. Cooperrider J, Momin A, Baker KB, Machado AG. Cerebellar Neuromodulation for Stroke. Curr Phys Med Rehabil Rep. 2020;8(2):57–63.

94. Horisawa S, Kohara K, Nonaka T, Mochizuki T, Kawamata T, Taira T. Case Report: Deep Cerebellar Stimulation for Tremor and Dystonia. Front Neurol. 2021;12:642904.

95. Moruzzi G, Pompeiano O. Crossed fastigial influence on decerebrate rigidity. J Comp Neurol. dezembro de 1956;106(2):371–392.

96. Heimburger RF, Whitlock CC. Stereotaxic destruction of the human dentate nucleus. Confin Neurol. 1965;26(3):346–358.

97. Hitchcock E. Dentate lesions for involuntary movement. Proc R Soc Med. setembro de 1973;66(9):877–879.

98. Hassler R, Riechert T, Mundinger F, Umbach W, Ganglberger JA. Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. Brain J Neurol. 1960;83:337–350.

99. Nashold BS, Slaughter DG. Effects of stimulating or destroying the deep cerebellar regions in man. J Neurosurg. 1969;31(2):172–186.

100. Heimburger F. The Role of the Cerebellar Nuclei in Spasticity. Stereotact Funct Neurosurg. 1970;32(2–5):105–113.

101. Mundinger F, Ostertag C. Multilocular lesions in the therapy of cerebral palsy. Acta Neurochir (Wien). 1977;(24):11–14.

102. Siegfried J, Verdie JC. Long-term assessment of stereotactic dentatotomy for spasticity and other disorders. Acta Neurochir (Wien). 1977;(24):41-48.

# CAPÍTULO 48

# NEUROMODULAÇÃO

**Marcel Simis**

## HISTÓRIA E DEFINIÇÃO DE NEUROMODULAÇÃO

A Sociedade Internacional de Neuromodulação define a neuromodulação terapêutica como sendo “a alteração da atividade nervosa por meio da aplicação direcionada de um estímulo, como estimulação elétrica ou agentes químicos, a locais específicos do sistema nervoso”[1].

Os primeiros relatos da aplicação da corrente elétrica no cérebro são do século I (1-50 DC), por Scribonius Largus, nos quais a aplicação da eletricidade era realizada utilizando o peixe elétrico (torpedo) para tratamento da dor. No século XVIII, com o desenvolvimento de métodos para controlar a aplicação da corrente elétrica, rapidamente surgiram estudos buscando entender a interação dessa com os sistemas biológicos, em destaque às pesquisas de Luigi , em 1791, que demonstrou que a descarga elétrica produzia a contração da perna de rã[2,3].

O advento da bateria, por Alessandro Volta, em 1800, possibilitou o uso de uma fonte de eletricidade controlável e mais confiável, em relação às máquinas eletrostáticas usadas até então, melhorando a qualidade técnica nos experimentos. Assim, os primeiros estudos com o uso da corrente elétrica transcraniana para tratamento dos transtornos psiquiátricos iniciaram no século XIX, logo após o desenvolvimento da pilha voltaica[2,3].

No início do século XX, nos Estados Unidos, surgiram as técnicas de estimulação elétrica transcraniana chamadas *Electrosleep* e *Electroanesthesia*, com o objetivo de induzir sono e analgesia respectivamente. Embora sejam técnicas ainda utilizadas, são comumente criticadas por não terem sido desenvolvidas com adequado rigor científico e metodológico, diferentemente das técnicas contemporâneas desenvolvidas a partir do século XXI. Outra terapia de estimulação transcraniana utilizada atualmente, e que iniciou nesse período (1938), é a eletroconvulsoterapia (ECT). A ECT é uma técnica eficaz para tratamento de doenças psiquiátricas, como a depressão maior, não sendo classificada como terapia de neuromodulação por utilizar correntes elétricas de grande intensidade para induzir crise convulsiva[2,3].

Já a estimulação elétrica invasiva teve início nos anos 1930, com os estudos de mapeamento cortical para o tratamento de epilepsia, realizados por *Wilder Penfield.* Logo, a utilização da estimulação elétrica invasiva como objetivos terapêuticos teve início, em 1967, com a estimulação da medula espinhal para tratamento da dor crônica. Essa ocorreu pouco tempo após Melzack e Wall terem proposto a teoria da comporta da dor, em 1965. Em 1974, foi patenteado nos EUA o TENS (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*), com o objetivo de oferecer um tratamento semelhante, mas de forma não invasiva[2,3].

No final dos anos 40, com o desenvolvimento da estereotaxia, foi possível a implantação de eletrodos em regiões profundas do cérebro. Inicialmente, o objetivo era selecionar as áreas para cirurgias ablativas da doença de Parkinson, no entanto, nos anos 60, notou-se que os estímulos elétricos aplicados nessas regiões modificavam o padrão dos sintomas do Parkinson, podendo piorar ou melhorar, dependendo da frequência utilizada. Tal conhecimento foi a base para Alim-Louis Benabid, no final dos anos 80, desenvolver o *Deep Brain Stimulation* (DBS), sendo em 2002 aprovado pelo FDA

(*Food and Drug Administration*) para tratamento da doença de Parkinson[2,3].

Em paralelo, com o desenvolvimento das estimulações elétricas, estavam os estudos com a estimulação cerebral com eletromagnetismo, cujas primeiras descrições são de 1896, por d'Arsonval. Nesses, foram realizados experimentos nos quais os participantes entravam dentro de uma grande bobina, ou colocavam a bobina ao redor da cabeça, sendo produzido sensações como vertigem e fosfenos. Quase um século depois, em 1985, foi desenvolvido o sistema contemporâneo de estimulação magnética transcraniana (EMT, ou TMS do inglês *Transcranial Magnetic Stimulation*). Inicialmente, o objetivo da TMS era o uso para avaliações neurofisiológicas das vias corticomotoras vista que com a TMS é possível despolarizar os neurônios do córtex motor primário e gerar o potencial evocado motor (PEM) de forma indolor e não invasiva[4].

Destaca-se que foi utilizando a TMS que Nitsche e Paulus conseguiram demonstrar em 2000 os efeitos inibitórios e excitatórios da estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua (ETCC, ou tDCS do inglês *transcranial direct current stimulation*), sendo um dos marcos para os estudos de neuromodulação não invasiva baseados nos efeitos neurofisiológicos[5].

Umas das primeiras aplicações clínicas da TMS foi com a estimulação do córtex motor para tratamento da dor crônica, em 2001. Interessante que a abordagem utilizada nesses estudos com TMS foi embasada em estudos com implantes de eletrodos no córtex motor para tratamento da dor crônica, realizados em 1991. O uso clínico da TMS ganhou maior visibilidade após a aprovação pelo FDA em 2008 para tratamento da depressão, tendo ocorrido cerca de uma década após os primeiros estudos clínicos[6].

O desenvolvimento das técnicas de neuromodulação está sendo impulsionado pelas evoluções das ferramentas de estudos funcional do cérebro, como a ressonância magnética funcional, a eletroencefalografia quantitativa, o magnetoencefalografia (MEG), entre outras. Da mesma forma que o desenvolvimento da estimulação cortical invasiva para estudos neurofisiológicos possibilitou a invenção do DBS, é esperado que o melhor entendimento do funcionamento cerebral resulte em grande avanço nas técnicas de neuromodulação. Ainda, técnicas utilizando outros meios físicos estão sendo desenvolvidas, como ultrassom e a luz. Assim, em função do desenvolvimento de novos métodos, provavelmente a definição de neuromodulação passará por modificações[7].

## PRINCÍPIOS DA TDCS E TMS

Nesse capítulo abordaremos apenas as principais técnicas de neuromodulação não invasiva (tDCS e TMS). Embora sejam técnicas com princípios e métodos de aplicação distintos, a tDCS e a TMS têm sido utilizadas com semelhantes propósitos, como descritas a seguir.

### Estimulação magnética transcraniana (EMT ou TMS)

A TMS foi desenvolvida com base na lei da indução de Faraday, ou lei da indução eletromagnética, segundo a qual um campo magnético rapidamente variável no tempo é capaz de induzir correntes elétricas num condutor. O equipamento de TMS produz campo magnético variável, produzido pela bobina magnética, com uma intensidade de aproximadamente 2 Tesla. Esse campo penetra no cérebro e induz correntes elétricas diretamente nos neurônios, resultando em despolarização neuronal. Quando aplicado sobre o córtex motor primário é capaz de despolarizar as vias corticomotoras resultando no potencial evocado motor (PEM)[7].

A TMS foi inicialmente desenvolvida para avaliações neurofisiológicas, tendo a vantagem de ser não invasiva e relativamente indolor em comparação com as técnicas existentes até então. Para o uso diagnóstico são aplicados pulsos

simples ou pareados. Para o uso terapêutico (neuromodulatórios) são utilizados pulsos repetitivos (rTMS). De forma simplificada, a estimulação com baixa frequência (1Hz) induz um efeito inibitório, já a estimulação de alta frequência (>5Hz) resulta no aumento da excitabilidade cortical. Embora essa seja a forma como didaticamente os efeitos da TMS são descritos, atualmente se sabe que os efeitos dependem de uma série de fatores como o estado de excitabilidade basal, doenças neurológicas, uso de medicamentos, entre outros. Existem ainda outras formas de aplicar os pulsos repetitivos da TMS, como o *Theta-burst stimulation* (TBS), na qual são aplicadas "rajadas" de curta duração em altas frequências, sendo realizadas cinco "rajadas" por segundo[7].

## Estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua (ETCC ou tDCS)

É uma técnica de estimulação cerebral não invasiva que utiliza corrente elétrica contínua e de baixa intensidade aplicada sob áreas corticais com o objetivo de modular a atividade cerebral, facilitando ou inibindo a atividade neuronal espontânea[5,8].

A corrente elétrica da tDCS é unidirecional (ou monofásica), ou seja, não muda de polaridade. Essa, quando aplicada na cabeça, induz o movimento ordenado de íons livres em soluções eletrolíticas presentes no encéfalo, de modo que os cátions se movimentam em direção ao polo cátodo e os ânions, no sentido do polo ânodo[5, 8].

A amperagem da corrente elétrica normalmente utilizada é de 1 a 2 miliamperes e somente cerca de 10% da corrente penetra no cérebro. Diferentemente da TMS, a intensidade da corrente elétrica da tDCS é baixa, não sendo próxima ao potencial de despolarização neuronal necessário para gerar o potencial de ação. Dessa forma, os efeitos biológicos da tDCS provavelmente estão relacionados a modificação do potencial de repouso da membrana neuronal e a modificação dos processos relacionados com a despolarização neuronal espontânea. Assim como na TMS, os efeitos da tDCS são comumente descritos de forma simplificada e divididos em excitatórios (estimulação anódica) e inibitórios (estimulação catódica)[5,8].

## Mecanismos de ação da TMS e da tDCS

Embora TMS e tDCS sejam técnicas com princípios físicos diferentes, os mecanismos de ação para os efeitos terapêuticos de ambas as técnicas são semelhantes. Ambas as técnicas induzem um efeito de curta duração (aumentando ou diminuindo a excitabilidade cortical), mas também um efeito de longa duração[9,10].

Propõem-se que os efeitos terapêuticos e potenciais benefícios clínicos estão relacionados com as modificações de longa duração, sendo relacionados com modificações funcionais e morfológicas no sistema nervoso central. Além disso, embora os efeitos das estimulações sejam máximos sob o local estimulado, seus resultados são relacionados com modificações de redes conectividade, influenciando direta ou indiretamente neurais distantes[9,10].

Entre as principais teorias tem sido proposto que a TMS e a tDCS induzem uma modificação das forças sinápticas, pelo processo semelhante a potenciação e da depressão de longa duração (LTP e LTD, respectivamente), ambas envolvidas na plasticidade cerebral. Os principais mecanismos de LTP e LTD são mediados por receptores NMDA e ativados pelo glutamato, havendo também descrição de envolvimento de outros receptores como AMPA, GABA, entre outros. Ainda, estudos sugerem que a estimulação aumenta os níveis de cálcio intracelular, bem como expressão gênica e induz mudanças no fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Outra consideração importante é que os neurônios não são as únicas células cerebrais sensíveis a campos elétricos, e, portanto, células gliais e endoteliais também aparentam estar sujeitas aos efeitos da técnica[9,10].

Ainda, os efeitos são influenciados por diversos fatores, podendo inclusive induzir um efeito contrário ao descrito nos estudos iniciais. Por exemplo, Simis

*et al.*[7] evidenciaram que 20 min de estimulação com o ânodo sobre o córtex motor de sujeitos saudáveis resultou na diminuição da excitabilidade neuronal, sendo o efeito oposto ao que era esperado. Os autores sugerem que os mecanismos de homeostase neuronal e a metaplasticidade possam explicar essa aparente resposta paradoxal. Pesquisas mais recentes demonstraram que os resultados das estimulações (TMS e tDCS) são influenciados pelos parâmetros da estimulação (como intensidade, duração, frequência das sessões), pelo estado basal de excitabilidade neuronal (estando alterado em diversas doenças neurológicas), uso de medicação, características genéticas, entre outros[9,10].

Essa dificuldade na predição dos efeitos da estimulação é um dos principais desafios para o uso das terapias na prática clínica. Para superar essa importante limitação, pesquisadores propõe a realização de ensaios clínicos com grande casuística e análises que possibilitem a identificação de preditores clínicos da melhor resposta as terapias, além do uso de biomarcadores como os neurofisiológicos, estruturais do encéfalo e genético. A busca atual de marcadores de resposta terapêutica não é exclusividade da área da neuromodulação, sendo amplamente abordada no contexto da "medicina de precisão"[9,10].

## USO DA TMS PARA AVALIAÇÕES NEUROFISIOLÓGICAS

A aplicação da TMS para avaliações neurofisiológicas já está validada para algumas utilizações e continua sendo desenvolvida, especialmente no âmbito do biomarcador diagnóstico, prognóstico, substitutivo e preditivo. Segundo o último relatório do comitê da *International Federation of Clinical Neurophysiology* (IFCN), a TMS possui aplicabilidade diagnóstica para mielopatia, esclerose lateral amiotrófica e esclerose múltipla, e ainda, com potencial aplicação para avaliação do AVE, dor crônica, enxaqueca, doenças cerebelares, demências, doenças do nervo facial, distúrbios do movimento e epilepsia[11]. Para isso, são utilizados protocolos que avaliam a integridade das vias corticomotoras e a excitabilidade cortical, como o tempo de condução do motor central (CMCT), técnica de estimulação tripla (TST), limiar motor (MT), período silente (SP), e na técnica de pulso pareado. Para essas avaliações o equipamento de TMS é utilizado em associação com equipamento de eletromiografia, o que permite quantificar de forma mais precisa o potencial evocado motor (PEM). Os protocolos estão descritos pelo comitê da IFCN em 2015[7,11,12].

No Brasil, a resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM 1.986/2012) reconhece o uso da TMS para o mapeamento cortical e planejamento neurocirúrgico, sendo para isso necessário acoplar a TMS a sistemas específicos de neuronavegação[13].

## POTENCIAIS USOS CLÍNICOS

O desequilíbrio das atividades inibitórias e excitatórias de redes neuronais está relacionado com diversas doenças psiquiátricas e neurológicas, tendo assim as técnicas de TMS e tDCS uma ampla gama de possibilidades de aplicações.

Entre as doenças estudas destacam-se dor crônica, fibromialgia, depressão, transtorno obsessivo compulsivo, AVE, lesão medular, doença de Parkinson, drogadição, síndromes demenciais, entre outras. As regiões cerebrais estimuladas dependem do objetivo terapêutico e de conhecimento prévio da relação anatomofuncional do córtex cerebral. Os alvos mais comumente utilizados são o córtex motor primário, para melhora da dor e do déficit motor de diferentes etiologias, além do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) para tratamento da depressão[14,15].

Adiante citaremos as condições mais comumente estudadas e o nível de evidência científica atual. Importante notar que, diferentemente dos estudos com medicamentos orais, a maioria das pesquisas com tDCS e TMS foram lideradas por pesquisadores independentes e livres de

incentivos proprietários. Ainda, existem mais de mil ensaios clínicos com essas técnicas, sendo muitos com alta qualidade metodológica (ensaios clínicos randomizado, duplo cego e placebo controlado), no entanto, a maioria dos estudos são exploratórios e muito baixo rigor metodológico, o que torna peculiar a avaliação do nível de evidência científico de efetividade, havendo diferentes interpretações entre autores. Assim, utilizaremos como referência três importantes revisões sobre o assunto[16-18]. Nestes, o nível de evidência foi classificado em "A", "B", "C" ou "sem recomendação". Para tanto, os estudos incluídos foram classificados em I, II, III e IV, considerando o tamanho da amostra e a qualidade do método[16-18].

## Depressão

O tratamento da depressão é uma das indicações mais estudadas nas diferentes técnicas de estimulação cerebral não invasiva. Para a TMS, essa foi aprovada para uso clínico pelo FDA em 2008 e pelo CFM em 2012. Já para a tDCS não está regulamentada para o uso clínico, até a data da publicação desse livro, tanto o FDA com o CFM, embora existam equipamentos no Brasil com registro na ANVISA.

Para a tDCS[16], consideraram a estimulação anódica do CPFDL esquerdo como nível "A" (definitivamente eficaz) para melhorar a depressão no transtorno depressivo maior, com um tamanho de efeito moderado na redução dos sintomas. No caso da TMS, a estimulação do CPFDL esquerdo com alta frequência é também classificada como nível A (definitivamente eficaz) para melhorar a depressão no transtorno depressivo maior, com tamanho de efeito alto[16-18].

## Dor crônica

A TMS é considerada com nível de evidência A para tratamento da dor neuropática crônica, quando aplica com alta frequência no córtex motor primário, tendo em média um tamanho de efeito moderado com a duração de cerca de 3 meses. Por outro lado, uma porcentagem considerável de pacientes não responde ao tratamento, ou respondem por um curto período, assim, a identificação de marcadores da resposta ao tratamento é um dos grandes desafios da área (como descrito acima)[16-19].

Já a tDCS é considerada como nível de evidência B (provavelmente eficaz), com tamanho de efeito moderado para dor neuropática, fibromialgia, enxaqueca, analgesia e dor pós-operatória. Embora com menor nível de evidência, os resultados são promissores, havendo um grande potencial para uso na prática clínica[16-18].

## Acidente vascular encefálico (AVE)

As técnicas de neuromodulação estão sendo utilizadas com o objetivo de potencializar a reabilitação dos pacientes com AVE para sintomas motores, disfagia, cognitivos, afasias, heminegligência, hemianopsia e psiquiátricos (em especial a depressão). Embora muito se avançou nos conhecimentos para as indicações citadas, a única indicação que atingiu o nível de evidência considerado A é o uso da TMS de baixa frequência aplicada no hemisfério contralateral ao AVE na fase subaguda. A tDCS foi considerada como nível de evidência B para a reabilitação motora pós-AVE, com menor nível para as demais indicações[16-18].

## Outras indicações

Muitas indicações terapêuticas têm sido estudadas em vários centros de pesquisa acadêmicos ao redor do mundo. Os resultados promissores de estudos fase 2 estão atraindo interesse de empresas de equipamentos médicos que estão financiando estudos fase 3 e acelerando o processo de validação das técnicas. Entre os destaques recentes está o *BrainsWay deep transcranial magnetic stimulation (TMS) system*, que teve a aprovação pelo FDA em 2017 para o tratamento do transtorno obsessivo compulsivo e, em 2021, para o tratamento da adição ao tabaco. Outros estudos financiados por empresas estão em andamento, sendo promissores para tratamento das síndromes demenciais, doenças de Parkinson, entre outros. Importante destacar que

nem todos os estudos fase 3 tiveram resultados positivos, sendo também relevantes para consolidar a evidência científica de abordagem ineficazes[20].

## CONCLUSÃO

Em resumo, as técnicas de neuromodulação avançaram consideravelmente nas últimas décadas, com perspectivas de manterem um crescimento exponencial. A TMS já é uma realidade para uso como instrumento diagnóstico e no tratamento de algumas condições clínicas, em especial nas doenças psiquiátricas e na dor neuropática crônica. É esperado, para os próximos anos, que outras indicações e técnicas sejam validadas para o uso clínico, trazendo assim grandes benefícios aos pacientes.

## REFERÊNCIAS


1. INS. Sobre a Sociedade Internacional de Neuromodulação (INS). 2022. Disponível em: https://www.neuromodulation.com/about-the-ins.

2. Gardner J. A history of deep brain stimulation: Technological innovation and the role of clinical assessment tools. Soc Stud Sci. 2013;43(5):707–728.

3. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet. 1985;1(8437):1106-1107.

4. Pascual-Leone A, Tormos J, Keenan J, *et al*. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. J Clin Neurophysiol. 1998;15:333–343.

5. Nitsche M, Cohen L, Wassermann E, *et al*. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. Brain Stimulation. 2008;1(3):206–223.

6. Lefaucheur JP, Hatem S, Nineb A, *et al*. Somatotopic organization of the analgesic effects of motor cortex rTMS in neuropathic pain. Neurology. 2006;67(11):1998-2004.

7. Simis M, Imamura M, Sampaio de Melo P, Marduy A, Battistella L, Fregni F. Deficit of Inhibition as a Marker of Neuroplasticity (DEFINE Study) in Rehabilitation: A Longitudinal Cohort Study Protocol. Front Neurol. 2021;12:695406.

8. McLaren ME, Nissim NR, Woods AJ. The effects of medication use in transcranial direct current stimulation: A brief review. Brain Stimul. 2018;11(1):52-58.

9. Soundara Rajan T, Ghilardi MFM, Wang HY, *et al*. Mechanism of Action for rTMS: A Working Hypothesis Based on Animal Studies. Front Physiol. 2017;8:457.

10. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. Front Hum Neurosci. 2015;9:303.

11. Chen R, Cros D, Curra A, *et al*. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. Clin Neurophysiol. 2008;119(3):504-532.

12. Rossini PM, Burke D, Chen R, *et al*. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. Clin Neurophysiol. 2015;126(6):1071-1107.

13. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM 1.986/2012. 2012. Disponível em: https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2012/1986.

14. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol. 2009;120(12):2008-2039.

15. Lucena MFG, Teixeira PEP, Bonin Pinto C, Fregni F. Top 100 cited noninvasive neuromodulation clinical trials. Expert Rev Med Devices. 2019;16(6):451-466.

16. Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, *et al*. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. Int J Neuropsychopharmacol. 2021;24(4):256-313.

17. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, *et al*. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). Clin Neurophysiol. 2020;131(2):474-528.

18. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, *et al*. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). Clin Neurophysiol. 2017;128(1):56-92.

19. Razza LB, Afonso Dos Santos L, Borrione L, *et al*. Appraising the effectiveness of electrical and magnetic brain stimulation techniques in acute major depressive episodes: an umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. Braz J Psychiatry. 2021;43(5):514-524.

20. Cohen SL, Bikson M, Badran BW, George MS. A visual and narrative timeline of US FDA milestones for Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) devices. Brain Stimul. 2022;15(1):73-75.

# PARTE 12
# TRANSTORNO DO SONO

# CAPÍTULO 49

# DISTÚRBIOS DO SONO

**Leonardo Condé**

## INTRODUÇÃO

Os distúrbios do sono abrangem uma variedade de situações frequentes na prática clínica diária e uma dissertação detalhada de todas as doenças do sono foge do objetivo deste capítulo. Foram abordadas as situações mais frequentes, de forma direta e na bibliografia encontram-se referências que possibilitam ao leitor aprofundamento dos temas que tiverem mais interesse.

### Fisiologia do Sono

O sono é um estado comportamental caracterizado por uma alteração temporária do nível de consciência, podendo ser interrompido subitamente por estímulo externo ou espontaneamente, diferenciando de outras situações em que há rebaixamento do nível de consciência, como ocorre na anestesia e no coma. Para ativação do sono, precisamos que áreas específicas do encéfalo entrem em atividade, mostrando que não se trata de um evento passivo.

Monitorando o sono através da polissonografia, utilizando eletroencefalograma, eletro-oculograma, cinta torácica e abdominal, que detecta esforço respiratório e eletromiografia, percebemos características que permitem dividir o sono em estágios.

Ao iniciar o sono, apresentamos alterações no eletroencefalograma, caracterizada por lentificação do traçado, redução do tônus muscular e ausência de movimentos oculares, sendo chamado de sono não REM (NREM). O sono NREM divide-se em três estágios: N1, N2 e N3. Antigamente o sono NREM era dividido em estágios I, II, III e IV; na classificação atual, os estágios III e IV passaram a chamar N3 ou sono de ondas lentas. O estágio N3 também é chamado de sono de ondas lentas.

Durante o sono, apresentamos, em determinado momento movimentos rápidos dos olhos, atonia muscular e atividade eletroencefalográfica dessincronizada. Esta fase do sono é chamada de estágio REM (*rapid eye movement*).

Durante o sono, os estágios se alternam, tendo assim ciclos NREM-REM. Não existe um padrão único, mas geralmente percebemos em um adulto jovem saudável com 8h de sono, uma maior quantidade de sono de ondas lentas, na primeira metade, e maior quantidade de sono REM na segunda metade. A latência normal para o início do sono é de menos que 30 min e a latência normal para o início do sono REM é 70 a 120 min após o início do sono (Figura 1).

### Ciclo sono-vigília

A formação reticular ascendente (neurônios glutamatérgicos) em associação com núcleos aminérgicos (serotonina, noradrenalina, histamina e dopamina) e colinérgicos localizados na ponte, bulbo e no prosencéfalo basal e principalmente dos núcleos hipotalâmicos lateral e posterior (hipocretinas e histamina respectivamente) são importantes na manutenção da vigília.

A formação reticular (FR) é uma estrutura neuroanatômica que se estende do tronco encefálico (bulbo) ao longo do mesencéfalo, hipotálamo até o tálamo. A FR recebe uma extensa rede de aferências somáticas gerais (tato, temperatura, dor, posição corporal), somáticas especiais e viscerais excitatórias que contribuem de forma importante para o estado de vigília.

Para a indução do sono é necessário uma ação ativa do sistema gabaérgico e do hormônio controlador da melanina para inibir a FR.

A atividade da FR é máxima de durante a vigília e substancialmente inativada pelo sistema inibitório do núcleo GABAérgico do hipotálamo anterior durante o sono NREM e REM.

**Informações fornecidas pela polissonografia**

A polissonografia é um exame muito útil no auxílio da avaliação dos distúrbios do sono. É fundamental para avaliação da síndrome de apneia e hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS). O paciente passa a noite no laboratório do sono. Em caso de SAHOS e quando a opção de tratamento é com o CPAP, deverá ser realizado outro exame para realizar a polissonografia para titulação do CPAP, encontrando a pressão ideal para o tratamento. As proporções de cada estágio do sono durante uma noite típica, sem fenômenos anormais e com duração compatível com as necessidades do indivíduo são: 5 a 10% de estágio N1, 50 a 60% de estágio N2, 20 a 25% de estágios N3 (ou sono de ondas lentas) e 20 a 25% de estágio REM. A chamada eficiência de sono compreende a proporção do tempo em que um indivíduo dorme, em relação ao tempo total e que se manteve na cama para o sono noturno. É considerada normal a partir de 85%. Em relação à apneia e hipopneia, até 5 apneias/hiponeias por hora é considerado normal; de 5 a 15 eventos por hora é considerado aumento leve; de 15 a 30 eventos por hora temos um aumento moderado e acima de 30 eventos por hora, aumento grave.

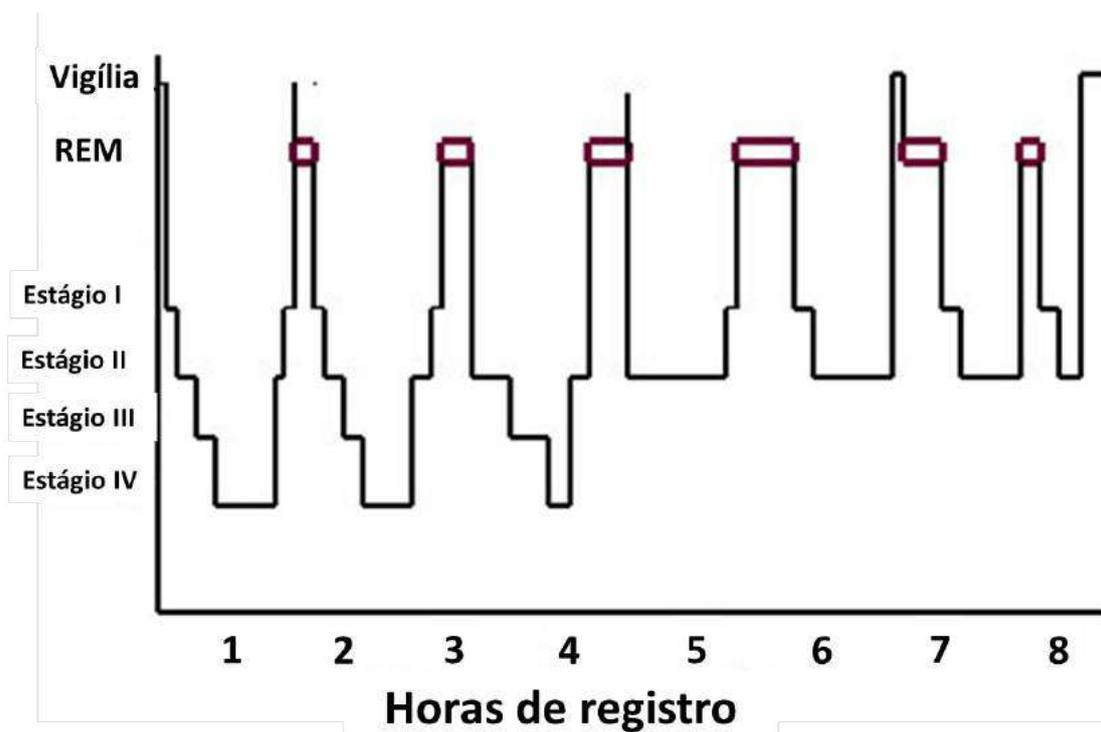



Figura 1: Arquitetura do sono: representação gráfica dos estágios do sono e períodos de despertares de um indivíduo normal.

Fonte: modificado de Fernandes, 2006[1].

Na classificação mais recente da arquitetura do sono, o estágio I corresponde a N1, estágio II corresponde ao estágio N2 e os estágios III e IV correspondem ao estágio N3.

**Classificação internacional dos distúrbios do sono (ICSD-3) – 2017**

A ICSD de 2017 divide as patologias relacionadas ao sono em:

- insônias;
- doenças respiratórias relacionadas ao sono;
- hiperssonias de origem central;
- doenças do sono relacionadas ao ritmo de sono;
- parassonias;
- distúrbios do movimento relacionados ao sono; e
- outros transtornos do sono – condições médicas e neurológicas relacionadas ao sono.

## INSÔNIA

A insônia é caracterizada pela dificuldade de iniciar, manter o sono ou despertar precoce, com a sensação de sono não reparador, com repercussão em suas atividades diurnas[2].

A pandemia de coronavírus iniciada na China em 2019 (COVID-19), não só causou problemas de saúde pública, mas também trouxe sofrimento psíquico, com repercussão na qualidade de sono dos médicos. Brito-Marques *et al*. publicaram um artigo, com 322 participantes, dos quais 227 eram mulheres, cuja conclusão foi de 65,6% dos médicos participantes deste estudo apresentando alteração do sono. Além disso, sintomas depressivos e ansiosos foram comorbidades frequentes[3].

### Quadro clínico

O paciente com insônia pode apresentar queixa de sonolência diurna, fadiga, déficit de concentração, baixo rendimento cognitivo, irritabilidade, alteração de humor e maior risco de acidentes.

A insônia predomina no sexo feminino e aumenta sua prevalência com o aumento da idade.

### Diagnóstico

O diagnóstico é realizado pela anamnese detalhada. Rotineiramente não necessita de polissonografia para diagnóstico de insônia, mas em casos específicos pode ser utilizado este recurso. A polissonografia pode auxiliar avaliando a arquitetura do sono, o tempo de latência do sono, eficiência do sono, tempo total de sono e verificando se há apneia obstrutiva do sono.

### Tratamento

O tratamento medicamentoso é de grande importância e sempre que possível deve estar associado ao tratamento não medicamentoso, como a utilização da terapia cognitiva comportamental (TCC), utilizando técnicas como restrição do sono, controle de estímulo e higiene do sono. O tratamento medicamentoso deve ser também utilizado. Não se deve esquecer de avaliar comorbidades comuns à insônia, como a depressão e a ansiedade.

### Medicamentos relacionados ao sono

Benzodiazepínicos (BDZ): os medicamentos desta classe podem ter efeito hipnótico e sua ação está relacionada com os receptores específicos do ácido gama-amino-butírico (GABA). Além do efeito hipnótico, os benzodiapínicos podem ter efeitos sedativo, amnésico, anticonvulsivante e miorrelaxante. Apesar do seu amplo uso com objetivo hipnótico, devemos estar atentos para seus efeitos colaterais (dependência, tolerância e piora da síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono). Os BDZ podem interferir na arquitetura do sono (diminui a latência do sono, diminui os despertares,

aumenta o tempo total do sono, aumenta a latência do sono REM, aumenta o estágio N2, reduz o sono de ondas lentas). O EEG pode apresentar aumento da atividade rápida acima de 12 Hz.

Hipnóticos não benzodiazepínicos (zolpidem, zaleplona e zopiclona): o zolpidem é um dos hipnóticos mais prescritos no mundo. É um bom medicamento para tratamento sintomático das insônias. A dose terapêutica é de 10 mg para adultos e 5 mg para idosos. Altera pouco a estrutura do sono e apresenta pouca probabilidade de causar tolerância e dependência.

## Antidepressivos sedativos

Trazodona: é um antagonista do receptor serotoninérgico 5-HT2 e inibidor da recaptação da serotonina. Pode apresentar aumento do sono REM e redução dos despertares. Tem apresentação de 50mg, 100mg e outra de liberação controlada de 150 mg. Pode ser utilizada em dose única noturna.

Mirtazapina: tem boa ação nas depressões moderadas e graves, com efeito sedativo significativo. Tem como efeito colateral frequente a hiperfagia e ganho de peso.

Valeriana: seu efeito sedativo é, provavelmente, relacionado ao sesquiterpeno, ácido valerênico e aos valepotriatos. Alguns estudos relacionam seu mecanismo de ação ao GABA. Pode, também, ter relação com receptores melatoninérgicos – MT1 e MT2.

Antipsicóticos: estas substâncias podem melhorar a eficiência do sono e aumentar o sono de ondas lentas. Pode haver redução do sono REM.

Estimulantes: são medicamentos que promovem o alerta, através do aumento da transmissão monoaminérgica (principalmente dopamina, noradrenalina e serotonina). O modafinil é um medicamento relativamente novo com componente estimulante que pode ser usado em dose de 200 a 400 mg. A cafeína tem um efeito de aumento do alerta.

Suas atividades e hábitos diários podem ter grande impacto na qualidade do seu sono, podendo ajudar a proporcionar um sono saudável ou contribuir para episódios de insônia. Seguem sugestões não farmacológicas para melhorar a qualidade e quantidade do sono:

1. mantenha uma rotina de sono: procure deitar-se e levantar-se sempre no mesmo horário todos os dias, incluindo finais de semana e feriados;

2. evite o consumo de bebidas com cafeína: bebidas com cafeína, tal como café, chás ou refrigerantes à base de cola são estimulantes e, por isso, podem mantê-lo acordado. Evite consumir este tipo de produto por pelo menos 4h antes de se deitar;

3. evite o consumo de bebidas alcoólicas: logo após consumidas, as bebidas alcóolicas podem ter efeito hipnótico, porém, algumas horas depois fragmentam o sono, aumentando a frequência de despertares e piorando a qualidade do sono;

4. vá para cama quando estiver com sono: espere estar com sono para deitar-se;

5. crie no seu quarto um ambiente que induza ao sono: mantenha o ambiente com pouca luminosidade, em silêncio, com temperatura agradável e roupas de cama confortáveis. Evite televisor, computador e materiais relacionados ao trabalho;

6. não fique monitorando o relógio: o hábito de checar as horas a todo momento pode influenciar negativamente na sua tentativa de adormecer;

7. evite tirar sonecas: evitar as sonecas ao longo do dia permitirá que você durma melhor durante a noite. Um sono de até 30 min após almoço pode ser avaliado, caso não esteja atrapalhando o sono noturno;

8. tenha preferência por alimentos leves e saudáveis à noite: comer alimentos gordurosos em grande quantidade antes

de se deitar pode ser indigesto e ocasionar insônia. Tente jantar algumas horas antes de dormir e dê preferência a alimentos leves. Ficar sem alimentar-se antes de dormir também pode ser prejudicial para o sono;

9. crie uma rotina antes de dormir: atividades relaxantes que precedem o momento de dormir podem ser benéficas para a qualidade do sono. Tente tomar um banho morno, ler um livro, assistir à sua série favorita ou praticar exercícios relaxantes antes de se deitar. Evite aparelhos eletrônicos, por pelo menos 30 min, antes de se deitar;

10. controle a ingestão de líquido: o consumo adequado de líquido evitará que você desperte por sede ou para ir ao banheiro. Lembrando que a hidratação é fundamental para uma vida saudável, apenas evitando no período próximo ao horário de dormir.

11. mantenha uma rotina de atividade física: a prática de atividade física é importante para manter o corpo e a mente em alerta, evitando que seja pelo menos 4h antes de se deitar.

12. evite a privação de sono: permita-se dormir o tempo necessário para o descanso adequado, a maioria dos adultos necessitam de pelo menos 7h. Devemos considerar que esta necessidade é individual e tem indivíduos que necessitam de mais tempo e outras pessoas que se sentem bem com um tempo menor de sono; e

13. exposição à luz natural: a luz natural é um aliado do seu relógio biológico, por isso deixe que a luz da manhã entre no seu quarto. Faça pequenas pausas no trabalho para se expor a ela. Em contrapartida, evite se expor a ambientes muito iluminados à noite.

## DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

### Apneia central

A apneia central é caracterizada pela presença de cessação do fluxo inspiratório durante o sono, por um período mínimo de 10 s, na ausência de esforço respiratório. A apneia central na polissonografia pode ser fisiológica ou ter várias causas. Um índice maior que 5 por hora é considerado anormal. Associa-se a diversas condições como insuficiência cardíaca sistólica, hipertensão arterial pulmonar, altas altitudes, pós-acidente vascular encefálico, quadros de hipoventilação alveolar, alterações de tronco cerebral, desordens neuromusculares, uso de medicamentos, alterações endocrinológicas (acromegalia, hipotireoidismo), associada ao uso de CPAP ou desordens de vias aéreas inferiores[4]. Em muitos destes casos não se sabe os exatos mecanismos causadores da apneia.

Sua ocorrência fisiológica é rara, podendo ocorrer no início do sono, após despertar ou suspiro e, ocasionalmente durante o sono REM[4].

Serão descritos com mais detalhes seus principais tipos:

- apneia primária: etiologia idiopática. Condição rara e diagnóstico de exclusão[6]. Ventilação e esforço ventilatório cessam de maneira repetitiva durante a noite, podendo levar à fragmentação do sono com sonolência diurna e despertares frequentes. Podem apresentar até mesmo quadro de insônia. Ocorre normalmente em homens idosos. Normalmente possuem pressão arterial de $CO_2$ normal na vigília. Uma resposta ventilatória exacerbada ao $CO_2$ parece ser um fator predisponente, levando a uma instabilidade do controle ventilatório[3,7]. Estudos não randomizados mostraram a eficácia da acetazolamida no seu tratamento[8]. Bipaps não estão indicados e o uso de SERVO pode ser uma opção[5]. Seus principais diagnósticos diferenciais são a apneia obstrutiva, apneia relacionada à respiração de Cheyne Stokes e quadros de hipoventilação/hipoxemia[3];

- respiração de Cheyne Stokes: é caracterizada por um episódio recorrente de apneias e/ou hipopneias alternados com períodos prolongados de hiperpneia com volume respiratório com padrão em crescendo e decrescendo. Ocorre, tipicamente, no sono NREM, desaparecendo ou atenuando-se no REM. Características associadas são a fragmentação do sono, sonolência excessiva diurna, insônia e dispneia noturna episódica. Em muitos casos os pacientes são assintomáticos. Pode ocorrer durante a vigília e associar-se a condições médicas como insuficiência cardíaca, AVE e falência renal e geralmente em pacientes com mais de 60 anos. Como já citado, a principal condição clínica associada é a insuficiência cardíaca congestiva atingindo 25 a 40% destes pacientes, e sua presença indica um pior prognóstico[3]. Mecanismos patológicos da insuficiência cardíaca levam ao padrão respiratório do Cheyne Stokes (por exemplo, hiperventilação crônica). O mecanismo da apneia central associa-se ao aumento da quimiossensibilidade ao $CO_2$, à reserva de $PCO_2$ e à não elevação da $PCO_2$ no início do sono[4]. Na polissonografia, ocorre tipicamente na transição da vigília para o sono NREM e durante os estágios I e II. Acompanha-se de queda da oxihemoglobina, raramente abaixo de 80 a 85%.

- devido à alta altitude: caracterizados por períodos cíclicos de apneia e hiperpneia que ocorrem em altitudes normalmente acima de 7000 metros [3]. O ciclo periódico da respiração é mais curto quando comparado ao encontrado na insuficiência cardíaca congestiva[9]. O mecanismo fisiopatológico relaciona-se à hipoxemia, diminuição da diferença dos níveis de $PCO_2$ (na eupneia e apneia) e aumento da quimiossensibilidade ao $PCO_2$[4]. Ocorre fragmentação do sono e redução do sono profundo. Inalação de oxigênio suplementar ou pequenas quantidades de $CO_2$ diminuem a respiração periódica. A acetazolamida melhora a dessaturação[4];

- apneia central devido a condições médicas (exceto Cheyne Stokes): a maioria destes pacientes apresentam as condições clínicas já citadas acima, principalmente lesões de tronco (vascular, neoplásicas, degenerativas, desmielinizantes ou traumáticas);

- apneia central devido ao uso de drogas: ocorre principalmente com uso prolongado de opioides, mais comumente a metadona e hidrocodona[3]. A apneia central devido ao uso crônico destes medicamentos é bastante prevalente. Pode ocorrer simultaneamente à apneia obstrutiva e ser resistente ao uso de CPAP[4]; e

- apneia central primária da infância: é caracterizada por apneias centrais, mistas ou obstrutivas associadas a comprometimento fisiológico como hipoxemia e bradicardia. Trata-se de distúrbio do controle respiratório associado à imaturidade do centro respiratório ou secundário a outras condições médicas[3].

## Apneia Obstrutiva

### Definição e fisiopatologia

A apneia obstrutiva do sono é caracterizada pela cessação do fluxo inspiratório durante o sono, por um período mínimo de 10 s, na presença de esforço respiratório. Na hipopneia ocorre a redução parcial do fluxo inspiratório acompanhado de dessaturação da oxihemoglobina. A maioria dos eventos dura entre 10 e 30 s, mas ocasionalmente, pode durar 1 min ou mais. Tanto a apneia quanto hipopneia são acompanhados pela queda da oxihemoglobina no sangue. No entanto, como na apneia a redução do fluxo inspiratório é parcial, para sua caracterização torna-se obrigatória a observação da queda da saturação[3].

Na apneia obstrutiva do sono ocorre colabamento da via aérea superior. A inspiração gera uma coluna de pressão negativa que predispõe à obstrução do espaço aéreo. O esforço respiratório que se segue não consegue vencer esta resistência

e então ocorre a apneia. Durante o evento, ocorre ativação do sistema nervoso autônomo. O aumento do esforço para vencer a resistência e ativação simpática culmina na superficialização do sono ou mesmo despertar. Como consequência, ocorre aumento do tônus muscular e o paciente volta a respirar.

As causas do colapso são multifatoriais. O tamanho da via aérea superior, que é significativamente afetada pela obesidade e alterações craniofaciais tem papel central. No entanto, o aumento da colapsibilidade da via aérea superior e a resposta neuromuscular inadequada não são totalmente compreendidas [10]. Novas direções apontam fatores como neuropatia faríngea, instabilidade ventilatória e deslocamentos de fluidos no pescoço além das já documentadas obesidade e alterações craniofaciais[11].

## Diagnóstico

Os principais sintomas da síndrome da apneia obstrutiva são fadiga, sonolência diurna, déficit de atenção, dificuldade de memorização, diminuição da libido, noctúria e irritabilidade[12]. Em crianças, a principal manifestação são as alterações cognitivas, hiperatividade e baixo rendimento escolar.

Existem vários questionários que têm o objetivo de predizer a presença de distúrbio respiratório do sono (por exemplo, questionário de Berlim)[13], bem como quantificar a sonolência diurna, como a escala de Epworth, que avalia a probabilidade de cochilo ou adormecimento.

O exame físico destes pacientes pode evidenciar obesidade, aumento da largura do pescoço, retro ou micrognatia, aumento de tonsilas, estreitamento de via aérea, palatoogival, desvios septais e deformidades nasais[12]. A hipertrofia adenoamigdaliana é a principal causa de apneia em crianças. Outras alterações faríngeas podem ocorrer como úvula longa e espessa, presença de palato *web*, projeção posterior de palato mole e base de língua, medialização de pilares amigdalianos. Vale lembrar a importância da classificação da Mallapati (relação da língua com a orofaringe), pois quanto maior a sua classificação, maior o índice de apneia e hipopneia[14].

Pacientes apneicos tèm a via aérea com menor diâmetro e com formato elíptico, o que facilita o colabamento. A diminuição do lúmen se dá não só pelo depósito de gordura, mas também pelo espessamento das paredes musculares. O espessamento da parede lateral da faringe com redução do diâmetro transverso é um dos fatores mais importantes na apneia[15].

O diagnóstico da apneia obstrutiva do sono requer a polissonografia de noite inteira, considerado exame padrão-ouro. A polissonografia quantifica estes eventos, nos informando o índice de apneia/hipopneia por hora (IAH), além de evidenciar a presença de dessaturação da oxi-hemoglobina acompanhando estes eventos, distúrbios do ritmo cardíaco, alterações na arquitetura do sono, posição corporal e fases do sono em que ocorrem os eventos, presença de ronco, dentre outras informações[16]. Com o crescente interesse pela apneia e dificuldades de realização de polissonografia de noite inteira no laboratório, novas ferramentas e estratégias diagnósticas vêm sendo apresentadas. Monitores portáteis e exames realizados em casa vêm sendo validados em alguns casos, como em pacientes com alta probabilidade da doença e sem comorbidades[17].

## Síndrome da apneia obstrutiva do sono

A síndrome da apneia obstrutiva do sono é definida como:

- índice de apneia/hipopneia entre 5 e 15, associado a um dos seguintes sintomas: ronco alto, sonolência diurna, fadiga, alteração da cognição e/ou pausas respiratórias durante o sono; e
- índice de apneia/hipopneia maior que 15, independente da ocorrência de outros sintomas.

Classifica-se como leve (se IAH for menor ou igual a 15), moderada (se IAH entre 15 e 30), e,

finalmente, como grave (se IAH for maior que 30)[16].

## Tratamento

O tratamento da síndrome da apneia obstrutiva varia de acordo com sua causa e grau de severidade. O tratamento padrão-ouro para apneia grave e moderada é o uso de aparelhos de pressão positiva (PAPs) com CPAP, BIPAP e APAP[12]. Estes também estão indicados para pacientes com apneia leve e sonolência excessiva diurna.

Apesar do uso do CPAP reduzir morbidade e mortalidade, o paciente deve ser seguido de perto, pois a aderência ao tratamento é fundamental para redução de apneia leve. A cirurgia de avanço maxilo-mandibular é uma opção para apneia grave em casos específicos, como em pacientes com ou sem alterações esqueléticas que não se adaptam ao CPAP[18]. Ronco primário e apneia leve podem ser tratados com aparelhos intraorais[19] e cirurgias como adenotonsilectomia e uvulopalatofaringoplastia[20].

Figura 2. Exemplos de aparelhos intra-orais.

Fonte: Os autores, 2021.

## Complicações

A apneia obstrutiva do sono leva a várias complicações, maior impacto no sistema cardiovascular e endócrino. Sabe-se que a apneia obstrutiva do sono é fator de risco independente para doenças endócrinas e cardiovasculares e muitos autores a consideram uma manifestação da síndrome metabólica[21]. Relaciona-se com aumento da resistência à insulina, hipertensão arterial sistêmica e doenças cardiovasculares como AVE, doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias[22]. A apneia do sono é atualmente também considerada uma desordem inflamatória. Evidências sugerem que a hipóxia crônica intermitente e, possivelmente a fragmentação do sono elevam vários marcadores inflamatórios, aumentam o estresse oxidativo e atividades procoagulantes e trombóticas. Estas alterações contribuem para a disfunção endotelial e metabólica, aterosclerose e distúrbios cardiovasculares associados à apneia do sono. No entanto, muitas vezes, estas alterações são comorbidades em pacientes apneicos, tornando difícil a distinção entre as consequências e fatores associados à apneia[23]. Daí, podemos ter uma ideia da importância do diagnóstico e tratamento desta condição médica.

Parassonias: distúrbios benignos do sono relacionados ao despertar. São mais frequentes na infância e adolescência, podendo estar presente na vida adulta. A história familiar tem importância nestes eventos. As parassonias do sono NREM são mais frequentes na primeira metade da noite e as parassonias do sono REM são mais frequentes na segunda metade da noite.

Parassonias do sono NREM: despertares confusionais. Presença de choro intenso, movimentos dos membros e sudorese. A tentativa de acalmar a criança pode prolongar o episódio.

Sonambulismo: o paciente pode falar, sentar e caminhar enquanto dorme. No dia seguinte, geralmente, não se recorda sobre o fato. É prudente proteger o ambiente para evitar acidentes.

Terror noturno: geralmente inicia-se com um grito e pedido de ajuda, apresentando fácies de medo. Na manhã seguinte não se recorda do fato.

### Parassonias do sono REM

Distúrbio comportamental do sono REM: caracterizado por movimentos bruscos, sendo comum a agressão a quem está ao lado, geralmente associado a sonho de luta. Pode preceder doença de Parkinson por vários anos. A polissonografia pode detectar alteração do tônus muscular durante o sono REM.

Pesadelos: o paciente acorda ansioso e tem lembrança vívida do sonho.

## Distúrbios do movimento relacionados ao sono

Bruxismo: caracterizado pelo movimento de apertar ou ranger os dentes. Pode haver desgaste dos dentes. A ansiedade e fatores estressantes podem exacerbar o sintoma. O paciente pode queixar de dor temporomandibular. Pode ser tratado com toxina botulínica ou placa ortodôntica.

Síndrome das pernas inquietas (SPI): sensação de desconforto nas pernas, queixa de parestesia tipo formigamento, levando a desconforto intenso, pior durante o repouso, obrigando o paciente a movimentar as pernas. Estes sintomas podem aumentar a latência do sono e aumentar os despertares, reduzindo a eficiência do sono. Portadores de SPI podem apresentar movimentos estereotipados dos membros inferiores compatível com o movimento periódicos das pernas. A anemia, níveis reduzidos de ferro e ferritina séricos podem estar associados a sintomas de SPI e seus sintomas podem melhorar com o tratamento destas alterações.

## Distúrbios do sono em pacientes portadores de dor crônica

Pacientes portadores de dor crônica podem apresentar alteração na arquitetura do sono como aumento para a latência do sono, redução da eficiência do sono e aumento dos despertares. É comum a queixa de sono não reparador. O distúrbio do sono pode interferir no controle da dor e em manifestações afetivas e emocionais comuns em portadores de dor crônica. Sintomas diurnos de fadiga, sonolência diurna, déficit de atenção, déficit de concentração, distúrbio de memória, disfunção social, comprometimento profissional, deficiência acadêmica, irritabilidade, propensão a erros, maior risco de acidentes, cefaleia e sintomas gastrointestinais podem estar presentes nestes pacientes. A presença de comorbidades como ansiedade e distúrbio do humor pode agravar os sintomas relacionados ao sono e à dor. Estudos clínicos e experimentais sugerem a associação entre sono não reparador e as manifestações dolorosas, com redução do limiar de dor[24].

A fibromialgia pode apresentar intrusão de ritmo alfa durante o sono de ondas lentas, também chamado de padrão alfa-delta do sono NREM. Este padrão de sono não é patognomônico de fibromialgia.

Os pacientes portadores de patologias clínicas que cursam com dor crônica (doenças reumatológicas, lombalgia, cefaleia, tumores e outras) devem ser investigados sobre sua qualidade e quantidade de sono, levando em consideração fatores emocionais e uso de medicamentos que podem interferir no sono. O tratamento dos distúrbios do sono associado ao tratamento da patologia de base pode aperfeiçoar resultados.

Eventos respiratórios obstrutivos repetitivos podem afetar a atividade autonômica e as variáveis hemodinâmicas. Três fatores interferem na estabilidade cardiovascular durante as apneias obstrutivas do sono:

- pressão negativa intratorácica: o esforço inspiratório realizado durante o evento obstrutivo aumenta a pressão negativa intratorácica que leva a aumento da pressão transmural do ventrículo esquerdo e da pós-carga, sem aumentar a pressão arterial sistêmica. Há, também, aumento do retorno venoso para o ventrículo direito. Em consequência disto temos uma redução do débito cardíaco. No início da apneia obstrutiva, temos uma redução da atividade simpática, porém em sua fase final há um aumento da atividade simpática;

- hipóxia: está relacionada a aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial sistêmica, levando a um aumento do metabolismo do miocárdio, apesar da menor oferta de oxigênio; e

- despertares: geralmente estão associados a apneia obstrutiva.

A síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) tem sido relacionada a várias complicações cardíacas: disfunção endotelial, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, arritmias, doença arterial coronariana, aterosclerose carotídea, acidente vascular encefálico e ataque isquêmico transitório:

- hipertensão arterial sistêmica: existem trabalhos clínicos e experimentais que sugerem a relação entre SAHOS e hipertensão arterial sistêmica, independente dos fatores comuns às duas patologias (obesidade, idade e outros). Apesar de não estarem definidos os mecanismos desta relação, é possível que a resposta aumentada do simpático e a hipóxia intermitente tenham importante função nesta associação. Os pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica associados a SAHOS, que têm um tratamento eficaz com CPAP, podem ter redução de sua pressão arterial sistêmica;

- acidente vascular encefálico (AVE): a SAHOS pode contribuir com aumento do risco do paciente apresentar AVE;

- doença arterial coronariana: o estudo *Sleep Heart Health* [25] relaciona a SAHOS como um fator de risco para doença arterial coronariana.

- insuficiência cardíaca congestiva: portadores de SAHOS com índice de apneia e hipopneia maior que 11/h têm um risco aumentado de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva, segundo o estudo *Sleep Heart Health*[25];

- sono e distúrbios da tireoide: distúrbios da tireoide podem levar a queixas relacionadas ao sono. Estas queixas podem preceder ao diagnóstico da tireoidopatia;

- hipotireoidismo: geralmente provoca sonolência excessiva e maior propensão a apneia obstrutiva do sono. A arquitetura do sono pode alterar (diminuição do sono de ondas lentas);

- hipertireoidismo: a queixa de insônia é comum;

- doenças neurológicas e sono: as doenças que acometem o sistema nervoso central podem influenciar no sono. As alterações no sono vão depender do tipo de lesão, sua localização anatômica e sua extensão. As doenças neurológicas podem cursar com redução do sono, alteração da arquitetura do sono, mudança do ritmo de sono e aumento da sonolência;

- narcolepsia: patologia ligada ao fator genético. O paciente apresenta episódios de sono de início súbito, incontrolável e com latência para o sono REM reduzida. Pode estar relacionado a cataplexia (atonia muscular súbita desencadeada por emoções). Está relacionada a diminuição de hipocretina no líquido cefalorraquidiano. O diagnóstico pode ser realizado pelo teste de múltiplas latências do sono (TLMS), dosagem de hipocretina no líquor e estudo genético. O TLMS deve ser feito após a realização de polissonografia de noite inteira, pois a privação de sono pode apresentar diminuição da latência do sono e diminuição da latência do REM, dando falso positivo. Para o diagnóstico da narcolepsia necessita de dois ou mais episódios de sono com a presença de sono REM no TLMS;

- doença de Parkinson (DP) e parkinsonismo: a síndrome parkinsoniana é caracterizada pela presença de pelo menos dois dos seguinte sintomas: bradicinesia, tremor de repouso, instabilidade postural e hipertonia. Os pacientes portadores desta síndrome podem apresentar queixas motoras e não motoras. Alteração do

sono e vigília estão entre os sintomas não motores mais frequentes da DP. Na fase inicial, é comum aumento da latência do sono, aumento dos despertares e diminuição da eficiência do sono. Até 60% dos pacientes com DP apresentam insônia. De 15 a 59% apresentam distúrbio comportamental do sono REM e 30% apresentam sonolência excessiva diurna. O distúrbio comportamental do sono REM pode iniciar vários anos antes do início dos sintomas da DP. Um estudo revisou o impacto do transtorno comportamental do sono REM na DP, mostrando que há evidências de maiores incidências de sintomas não motores e piora mais rápida dos sintomas motores em pacientes com DP associados ao transtorno comportamental do sono REM. Os distúrbios do sono em portadores de doença de Parkinson podem ter influência das alterações dos neurotransmissores envolvidos na etiologia da patologia, do uso dos medicamentos para tratamento da doença e em decorrência dos sintomas motores como o tremor e a bradicinesia;

- sono e doenças neuromusculares: Os sintomas das doenças neuromusculares, com fraqueza muscular, limitação de movimento e dor podem alterar a arquitetura do sono;

- doença de Alzheimer e distúrbios do sono: pacientes portadores de doença de Alzheimer podem apresentar alteração da arquitetura do sono, do ritmo sono-vigília, insônia, deambulação noturna, despertares prolongados noturnos e sonolência diurna. A piora do estado confusional e agitação no período vespertino são conhecidas como *sundown*. O sono é usualmente mais fragmentado, com aumento do índice de despertar e maior tempo acordado durante a noite. Há redução do sono de ondas lentas. Pode haver redução do sono REM;

- sono e distúrbios psiquiátricos: os distúrbios psiquiátricos são frequentemente relacionados com distúrbios do sono. Distúrbios de ansiedade (síndrome do pânico, distúrbio de ansiedade generalizada, fobia social, estresse pós-traumático) são frequentemente associados com queixas relacionadas ao sono. A dificuldade para iniciar o sono e despertares abruptos são queixas comuns destes pacientes[25]. Os achados polissonográficos frequentes nestes pacientes são: aumento da latência do sono, podendo ultrapassar 1h, aumento de N1 e N2 e redução do REM. A queixa de sono não reparador também é frequente nestes pacientes[24]. Distúrbios do humor (depressão maior e transtorno do humor bipolar) são comumente associados a distúrbios do sono. Os distúrbios do sono fazem parte dos critérios diagnósticos destas patologias. A queixa de insônia é mais frequente. Alguns pacientes com distúrbio do humor queixam-se de hipersonia. A insônia e a hipersonia estão relacionadas com piora do humor, tornando um ciclo vicioso. O tratamento dos sintomas depressivos associado ao tratamento das queixas de sono otimizam o tratamento.

## REFERÊNCIAS


1. Fernandes RMF. O Sono Normal. Distúrbios respiratórios do sono. Medicina. (Ribeirão Preto). 2006;39:157-168.

2. Pinto LR. Insônia. In: Tufik S, ed. Medicina e biologia do sono. São Paulo: Manole, 2008, p. 206-217.

3. Brito-Marques JMAM, Franco CMR, Brito-Marques PR, *et al*. Impacto da pandemia COVID-19 na qualidade do sono dos médicos no Brasil. Arquivos Neuropsiquiatr. 2021;79(2):149-155.

4. Alóe F, Azevedo AP, Hasan. Mecanismos do Ciclo Sono-Vigília. Rev Bras Psiquiatr. 2005;27(Supl I):33-9.

5. Iber C, Ancoli-Israel S, Cheeson A, Quan SF, for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for scoring of sleep associated events: rules, terminology and technical specifications. Wetchester IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.

6. Alóe F, Kriger A, Assis M. Estudos do Sono. In: Mutarelli EG, ed. Exames Complementares em Neurologia. São Paulo: Servier; 2006. p. 455-499.

7. Mignot E, Taheri S, Nishino S. Sleeping with the hypothalamus: emerging Therapeutic targets for sleep disorders. Nature Neuroscience. 2002;5:1071-1075.

8. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. Nature Neuroscience. 2002; 3:591-605.

9. Siegel J. Clues to the function of mammalian sleep. Nature. 2005; 437:1264-1271.

10. Espanha R, Scammell TE. Sleep neurobiology for the clinician. Sleep. 2004;27:811-20.

11. Adamantidis A, De Leccea L. Physiological arousal: a role for hytalamic systems. Cell. Mol. LifeSci. 2008;65:1475-1488.

12. Steriade M. Arousal: revisiting the reticular activating system. Science. 1996;272:225-236.

13. Curtis DR, Hosli L, Johnston GA *et al*. The hyperpolarization of spinal motorneurons by glycine and related amino acids. Exp Brain Res. 1968;5:235-258.

14. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M *et al*. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell. 1998;92:573-585.

15. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proc Natl Acad Sci. 1998;95:322-327.

16. Kilduff TS, Peyron C. The hypocretin/orexin ligand-receptor system: implications for sleep and sleep disorders. Trends Neurosci. 2000;23:359-65.

17. Espanha RA, Baldo BA, Kelley AE *et al*. Wake-promoting and sleep-suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action. Neuroscience. 2001;106:699-715.

18. Peyron C, Tighe DK, Van den Pol AN. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. J Neurosci. 2002;18:9996-10015.

19. Van Gelder RN. Recent insights into mammalian circadian rhythms. Sleep. 2004;27:166-71

20. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell. 1998,92:573-585.

21. Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW *et al*. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. Science. 1996;271:216-219.

22. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip–flop switch for control of REM sleep. Nature. 2006;441(1): 589-594.

23. Porkka-Heiskanen T, Alanko L, Kalinchuk A. Adenosine and sleep Sleep Medicine Reviews. 2002;6:321-332.

24. Tufik S. Medicina e biologia do sono: Instituto Do Sono. 1ª edição. Manole; 2007.

25. Quan SF, Griswold ME, Iber C, *et al*. Short-term variability of respiration and sleep during unattended nonlaboratory polysomnography--the Sleep Heart Health Study. Sleep. 2002;25(8):843-9.

# PARTE 13
# PRINCÍPIOS EM NEUROINTENSIVISMO

# CAPÍTULO 50

# NEUROINTENSIVISMO

**Ana Maria Mendes Ferreira**

**Jakeline Silva Santos**

**Alysson Alves Marim**

**Tiago Domingos Teixeira Rincon**

**Kaio Henrique Viana Gomes**

**Guilherme Perez de Oliveira**

**Eduardo de Sousa Martins e Silva**

**Tamires Hortêncio Alvarenga**

**Gabriella Gomes Lopes Prata**

**João Pedro de Oliveira Jr.**

**Fernando Henrique dos Reis Sousa**

**Thiago Silva Paresoto**

**Luiz Fernando Alves Pereira**

**Gustavo Branquinho Alberto**

**Lívia Grimaldi Abud Fujita**

**Roberto Alexandre Dezena**

## INTRODUÇÃO

### ASPECTOS GERAIS DO MANEJO DO PACIENTE NEUROCRÍTICO

Para o manejo do paciente internados em unidades neurológicas de terapia intensiva, importa a associação entre a monitorização neurológica e técnicas de suporte adequadas. As técnicas de monitorização apresentam o escopo de prevenção dos eventos causadores de lesões cerebrais ou do agravamento de lesões pré-existentes, assim como o diagnóstico precoce desses eventos e individualização dos cuidados e decisões para com o paciente. A primeira ferramenta importante dentro desse contexto é o exame neurológico, em que se avalia desde o nível de consciência, com a escala de coma de Glasglow, à resposta motora a estímulos e os reflexos, incluindo a avaliação do diâmetro pupilar e sua reatividade à luz. Esse exame pode ser facilmente repetido; contudo, o estado geral e a sedação do paciente podem dificultar a sua avaliação. Outros componentes importantes da avaliação funcional do paciente neurocrítico compõem a monitorização da pressão intracraniana (PIC) e o eletroencefalograma (EEG). A monitorização da PIC se faz pela introdução intracerebral de cateteres (subdural, intraparenquimatoso ou ventricular) permeados com fluido ou de fibra óptica. Essa técnica, presente no cuidado neurointensivo desde a década de 1980, permite um rápido e seguro diagnóstico de condições como hipertensão intracraniana e consequente diminuição da perfusão cerebral. Por sua vez, o uso do EEG permite tanto identificar quanto acompanhar a evolução de lesões focais, isquemias hemisféricas, atividade convulsiva e até mesmo o nível de sedação do paciente. O uso do EEG permite também a avaliação dos potenciais evocados (PE), que é o registro da atividade elétrica do sistema nervoso determinada por um estímulo (elétrico, auditivo, visual e motor). A utilização do PE na avaliação permite a avaliação funcional da estrutura do sistema nervoso, como vias neuronais, e identificação de lesões. Além da avaliação da função cerebral, importa no manejo do paciente neurocrítico, monitorar a perfusão cerebral,

para identificação precoce de lesões que cursam com hipoperfusão. Nesse aspecto, a utilização de Doppler transcraniano (DTC) e saturação de bulbo jugular apresentam maior importância. O DTC utiliza da técnica de ultrassom para avaliar, de forma não invasiva, a velocidade de fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais e permite desde o diagnóstico de alterações de fluxos, como vasoespasmo ou recanalização de vasos após terapia trombolítica, à confirmação de morte encefálica. Por sua vez, a saturação de bulbo jugular permite analisar o balanço entre oferta e consumo de oxigênio cerebral. Ademais, técnicas modernas, como oximetria tissular cerebral, técnica de microdiálise e tomografia computadorizada com perfusão devem ainda ser consideradas na monitorização.

## MONITORIZAÇÃO DA PRESSÃO INTRACRANIANA (PIC)

Com a primeira descrição do líquido cefalorraquidiano (LCR) por Nicola Massa, em 1538, e a primeira menção sobre a pressão intracraniana (PIC) por Alexander Monro, em 1783[1], foi possibilitada a descoberta de diversas aplicações clínicas e possibilidades terapêuticas relacionadas ao tema. Os trabalhos de Monro e George Kellie acoplados por John Abercrombie possibilitaram a compreensão do funcionamento da PIC e como ela se mantinha. Por meio da compreensão da composição craniana (Figura 1) foi estabelecida a doutrina de Monro-Killie que relacionou as estruturas imóveis (encéfalo e crânio) e as estruturas móveis (LCR e sangue) em relação à PIC, além da interrelação entre o influxo e o efluxo de sangue e a produção e efluxo de LCR, em que o aumento de um resultaria na diminuição de outro além da alteração da PIC[1]. Com mecanismos de auto-regulação, como a vasoconstricção e vasodilatação intrínseca, a PIC é capaz de ser controlada dentro de um limiar de normalidade. Com o aumento de estruturas intracranianas – como edema cerebral, hidrocefalia, tumores e outros – a PIC pode ser alterada. Essa alteração inicialmente é em menor grau devido à complacência intracraniana mas que após continuado aumento gera um aumento significativo e rápido na PIC, podendo gerar herniações de tecidos cerebrais, isquemia da região herniada e a morte, como demonstra a Curva de Langfitt (Figura 2)[2].

Após essas descobertas, a primeira aferição da PIC ocorreu em 1916, realizada por Hans Queckenstedt, por meio de uma agulha de punção lombar conectada a um manômentro de tubo em U[1]. Com a possibilidade de monitorização da PIC outros métodos foram se desenvolvendo com o tempo, permitindo uma maior monitorização da PIC e acompanhamentos para evitar possíveis danos cerebrais. Atualmente, a monitorização da PIC é realizada como em casos de traumatismo cranioencefálico (TCE), hemorragia intracraniana, hemorragia subaracnoidea, edema cerebral, hidrocefalia, isquemia cerebral e encefalopatia hepática[3]. A monitorização da PIC é dividida incialmente em invasiva e não invasiva. Quando aos invasivos eles podem ser feitos por meio de sistemas baseados na aferição da pressão de fluidos e por meio do implante de microtransdutores[4]. Já os métodos não invasivos são exame físico, exames de imagem, DTC e medida do diâmetro da bainha do nervo óptico que possuem aplicações úteis em condições de não necessidade ou impossibilidade da utilização de métodos invasivos[3]. Em relação aos métodos invasivos baseados na aferição da pressão de fluidos existem a derivação ventricular externa (DVE) e o método subaracnoideo por meio de parafuso metálico. A DVE é o padrão-ouro na monitorização da PIC e permite a drenagem de LCR e a administração de antibióticos durante a monitorização. Além disso, possui de 5 a 20% de risco de infecção não podendo ser de uso prolongado e sendo necessário grande cuidado na assepsia e, caso necessário, associar a administração profilática de antibióticos ou o uso de cateter impregnado por prata a fim de diminuir os riscos de contaminação[5]. Também há o risco de inserção errônea e de hemorragia no uso de DVE[6]. Já o método subaracnoideo é realizado por meio da abertura do crânio e colocação de um parafuso metálico conectado ao espaço subaracnoideo,

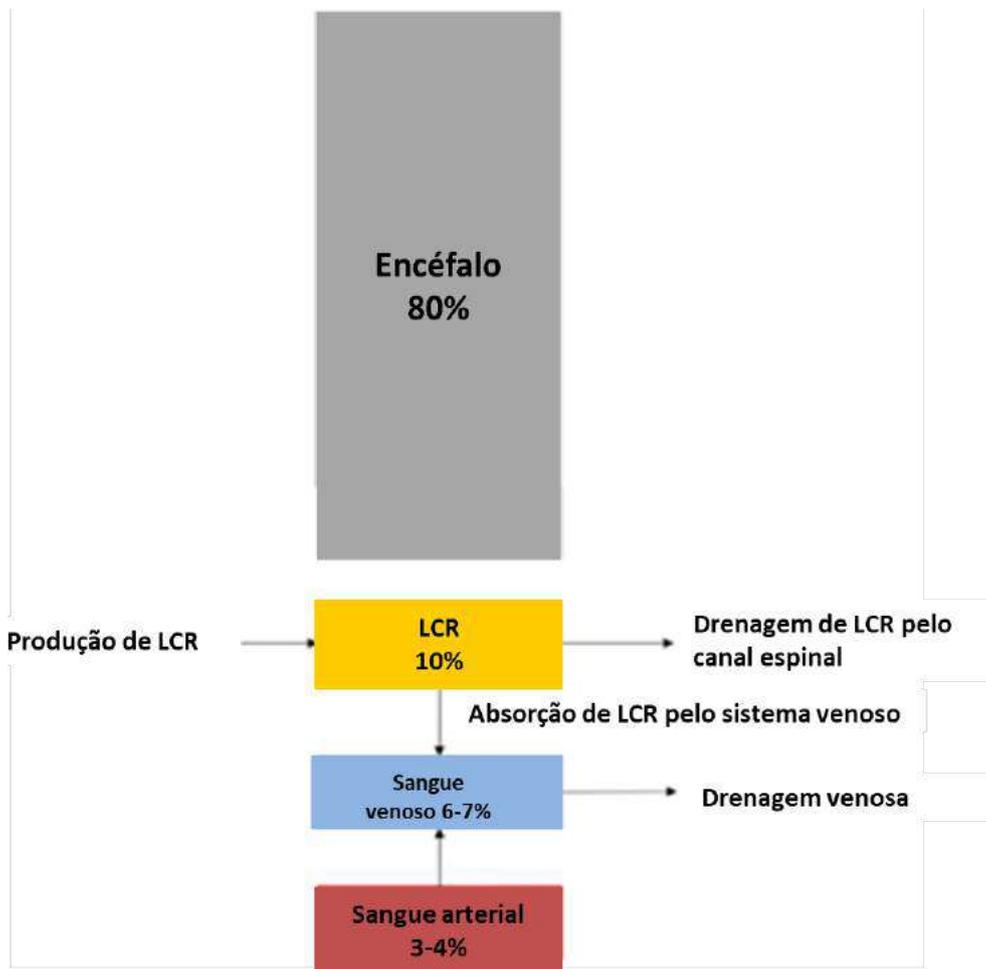



Figura 1: Composição craniana.

Fonte: Modificada de Harary *et al.*, 2021[4].

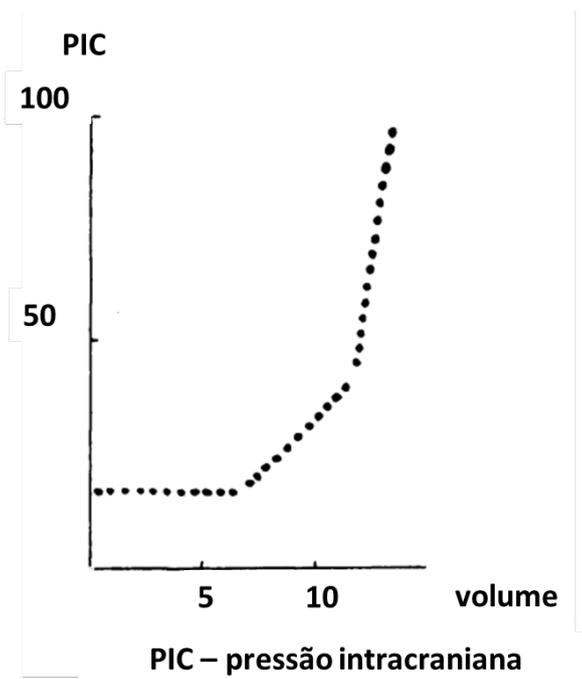



Figura 2: Curva de volume-pressão.

Fonte: Modificado de Koizumi *et al.*, 1981[2].

não possuindo capacidade de drenagem do LCR e contendo grande risco de infecção[4]. Quanto ao implante de microtransdutores podem ser por dispositivos medidores de tensão, sensores de fibra óptica ou sensores pneumáticos. A maioria deles são inseridos intraparenquimal, podendo ser inserido em outros locais e não podem, à exceção do sensor pneumático, serem recalibrados após colocados, também possuem menores riscos de infeção e hemorragia que os DVE e são utilizados em casos em que não se pode realizar o uso de DVE ou que não será necessária a drenagem de LCR[4]. Na Figura 3, notamos três tipos de métodos de análise: um inserido no espaço ventricular, outro intraparenquimatoso e outro subdural.

Como dito, os métodos invasivos possuem riscos em sua utilização e há casos em que não podem ser utilizados. Com isso, o desenvolvimento de métodos não invasivos tem sido cada vez mais promissor a fim de retirar os riscos de infecções, hemorragias, erros na colocação e de aumento no tempo de internação. O exame físico analisa o estado geral e de consciência do paciente, possuindo boa especificidade e baixa sensibilidade[3]. O DTC utiliza do ultrassom para analisar possíveis mudanças no fluxo sanguíneo e hemorragia subaracnoidea com vasoespasmo, sendo limitado devido a difícil monitorização constante e em pacientes com alteração no crânio[4]. A medida do diâmetro da bainha do nervo óptico é útil devido seu revestimento pela subaracnoide que transmite o aumento da PIC para a bainha do nervo possuindo sensibilidade de 90% e especificidade de 85%. Contudo não pode ser utilizado em pacientes com trauma ou outras condições que alterem o tamanho da bainha do nervo[4]. A TC e a ressonância magnética (RM) também são métodos que possibilitam analisar possíveis alterações típicas e causas das alterações na PIC, sendo a TC a mais recomendada para análise. Entretanto, ambas não descartam prévio aumento nem possível aumento de PIC não sendo, portanto, suficientes para análise da PIC[3]. Na Figura 4, analisamos à direita um quadro de hipertensão.

Por fim, vale ressaltar que os métodos de análise da PIC ainda não são consenso na comunidade cientifica, possuindo contradições dentro da literatura sobre sua acurácia, diminuição da mortalidade e também possíveis aumento: no tempo de internação nos pacientes submetidos a esses procedimentos. O estudo de Chesnut *et al.*[21] trouxe a conclusão de não melhora em pacientes sobre a monitorização de PIC pelos métodos convencionais, como DVE, em relação à avaliação clínica e por exames de imagem, como TC, e aumento no tempo de internação. Contudo, ainda assim os métodos de análise da PIC são utilizados e existe vasta literatura com dados positivos da avaliação constante da PIC, como por meio de DVE, a exemplo da recomendação nível IIB pela Fundação *Brain Trauma* na quarta edição de seu *guidelines* para o uso de monitorização da PIC em pacientes com TCE grave.

## OXIMETRIA DE BULBO JUGULAR

A oximetria de bulbo jugular é uma técnica invasiva de monitoramento da oxigenação encefálica que requer a inserção, guiada por ultrassonografia, de um oxímetro de fibra óptica por canulação retrógrada da veia jugular interna ou a amostragem sanguínea intermitente desse vaso[8]. A confirmação do posicionamento do catéter, posteriormente ao processo mastoide e acima do corpo vertebral de C1, deve ser feita por meio da obtenção de imagens radiográficas, devido à proximidade da veia facial e ao consequente risco de "contaminação" das medidas com sangue oxigenado proveniente de tecidos extracranianos[8]. Essa técnica, descrita pela primeira vez em humanos na década de 1940, permite a avaliação do grau de saturação do sangue venoso ($SjvO_2$) proveniente da circulação intracraniana, cujos valores de referência situam-se entre 55 a 75%[9]. Sua comparação com a saturação do sangue arterial fornece informações importantes acerca da extração de oxigênio decorrente do metabolismo encefálico, assim como medidas indiretas do fluxo sanguíneo cerebral[8]. Como a

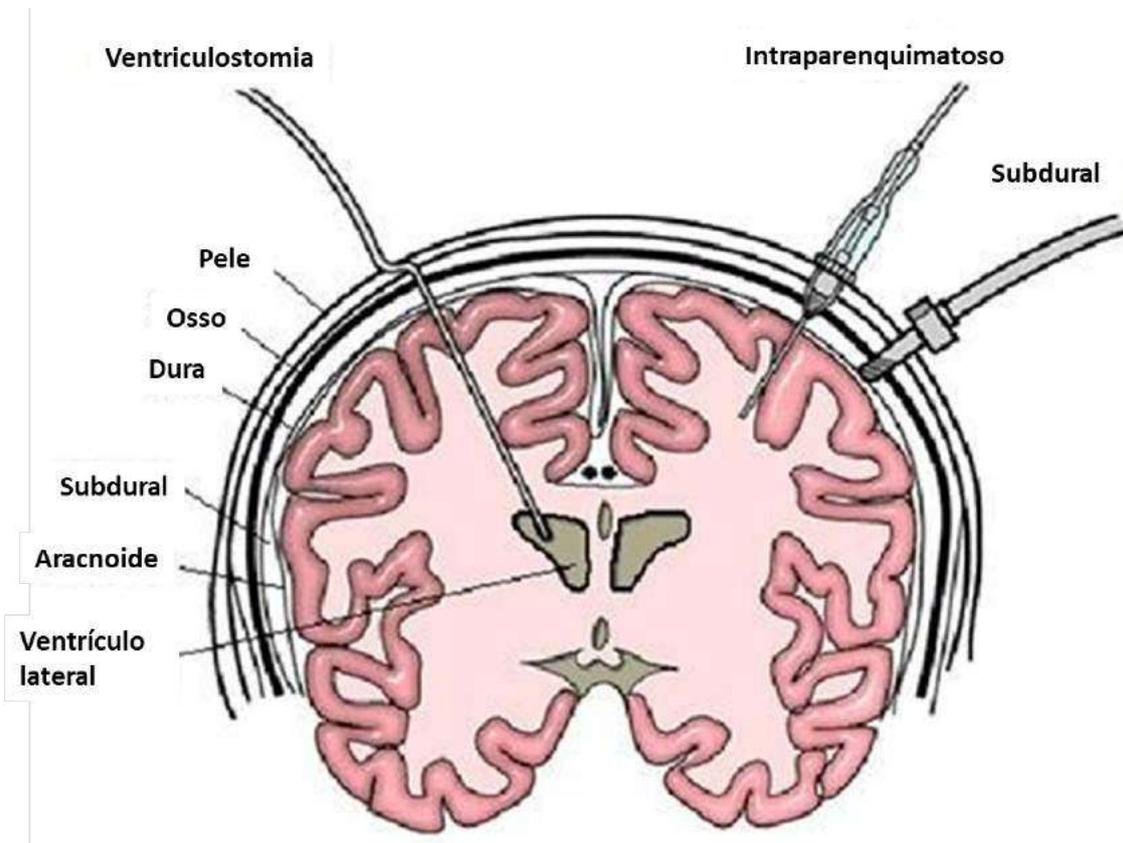



Figura 3: Monitorização de PIC.

Fonte: modificado de Giugno *et al*., 2003[7].

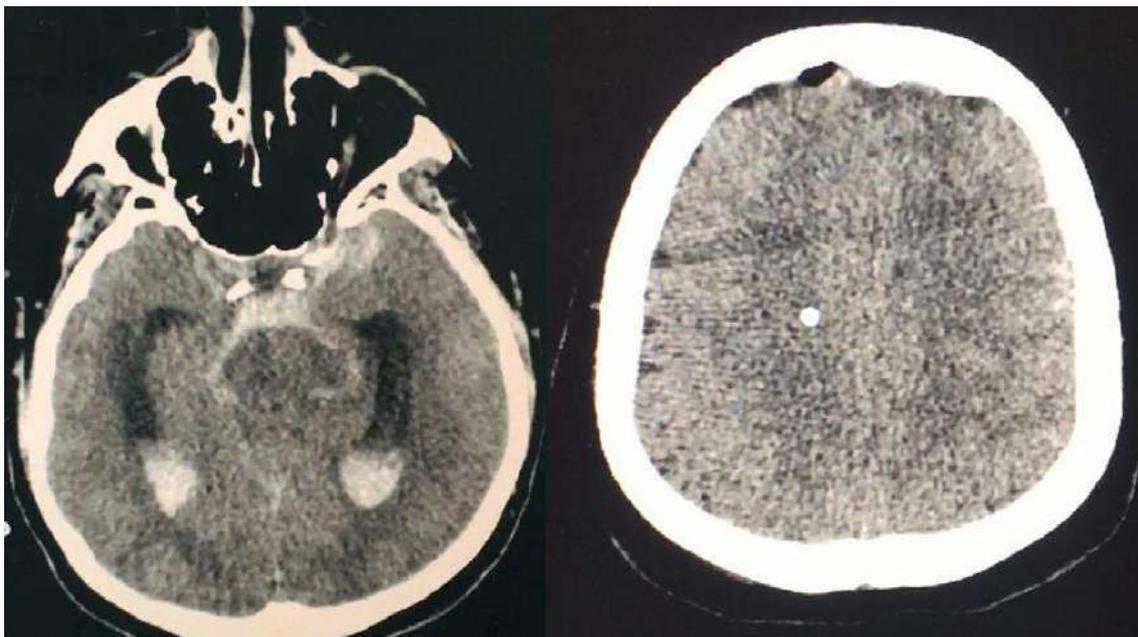



Figura 4: Imagem de quadro de hipertensão.

Fonte: modificada de Moraes e Silva, 2021[3].

extração de oxigênio tende a aumentar cerca de 24h antes do desenvolvimento de vasoespasmo sintomático, os valores de saturação mencionados permitem a identificação precoce de anormalidades hemodinâmicas, de modo que, quando inferiores a 50% e persistentes por mais de 10 a 15 minutos, são indicativos de isquemia cerebral e pior prognóstico, respectivamente[9]. Quando combinada com o doppler transcraniano, a oximetria do bulbo jugular pode auxiliar na diferenciação entre hiperemia cerebral e vasoespasmo após hemorragia subaracnoidea, sendo a primeira suspeitada quando ambos os valores estão elevados, e a segunda quando apenas a saturação está baixa, mas a velocidade do fluxo sanguíneo fornecida pelo *doppler* permanece alta. Outra aplicação dessa técnica envolve a monitorização intra e peri operatória desses pacientes, guiando a terapia para otimização da oxigenação encefálica[8], assim como daqueles submetidos a cirurgias vasculares torácicas com hipotermia profunda e parada circulatória total[8] ou *bypass* cardiopulmonar, uma vez que dessaturações venosas encefálicas estão presentes em cerca de 23% dos pacientes de cirurgias cardíacas e se correlacionam com piora da função cognitiva no pós-operatório[10]. No entanto, como todas as demais técnicas de monitoramento da função encefálica, ela apresenta limitações: as oscilações da saturação venosa jugular não são específicas, podendo indicar uma miríade de cenários clínicos, como anemia, hipotensão, febre, hipóxia ou hipertensão intracraniana[11]. Isso porque a sua queda pode decorrer tanto do aumento da extração de oxigênio pelo tecido quanto da redução da oferta de oxigênio, enquanto, de forma contrária, sua elevação pode indicar tanto a queda na extração de oxigênio quanto o aumento da oferta deste[10]. Outras limitações incluem sua reduzida sensibilidade, uma vez que pelo menos 13% do volume cerebral deve estar isquêmico para que os valores da saturação venosa jugular sofram alguma alteração, e o fato desta ser uma medida da oxigenação encefálica global, o que a torna pouco útil na detecção de isquemia focal[11]. Por outro lado, apesar de não estar associada a complicações significativas, ainda existe o risco do posicionamento errôneo do cateter (o que comprometeria a qualidade das medidas)[8], de infecção e da formação de trombos com consequente embolia pulmonar ou trombose venosa jugular, a qual pode precipitar a elevação da pressão intracraniana[12] . Desse modo, a oximetria de bulbo jugular é usada com menos frequência no monitoramento do paciente neurocrítico devido à sua menor acurácia quando comparada a outros marcadores da oxigenação encefálica, ao seu caráter invasivo e às suas possíveis complicações[13]. As recomendações fornecidas pela *International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring* orientam seu uso em associação com outros métodos de monitoramento[9] ,como a avaliação da pressão intracraniana, dando preferência ao uso de monitores teciduais da oxigenação encefálica quando os valores desta são almejados[12]. Entretanto, essa técnica pode ser útil na avaliação de pacientes que sofreram traumatismo crânioencefálico ou algum acometimento sistêmico com risco de isquemia cerebral[9], os quais, tendo sua saturação venosa jugular inferior ao limiar de 55%, devem ser alvos de intervenção terapêutica, de modo a promover melhora prognóstica e a prevenir a ocorrência de dano encefálico irreversível[12,13].

## VENTILAÇÃO MECÂNICA NO NEUROCRÍTICO

A ventilação mecânica (VM) é utilizada em pacientes neurocríticos, quando o nível de consciência está comprometido com a ECG ≤ 8 e que são incapazes de realizar a própria proteção das vias aéreas. Este rebaixamento da consciência é um dos principais fatores para o desenvolvimento de danos cerebrais como alterações nos parâmetros de perfusão cerebral e adequação da hemodinâmica cerebral. Considerando estas alterações, a VM tem como principal objetivo minimizar os riscos de lesões secundárias cerebrais e os seus benefícios são promover a proteção dos parâmetros cerebrais básicos, como pressão intracraniana (PIC), pressão de perfusão cerebral (PPC) e fluxo sanguíneo cerebral

(FSC)[14]. As medidas iniciais visam a estabilização hemodinâmica com manutenção adequada de PPC, bem como a prevenção da hipertensão intracraniana (HIC) e das fontes de lesão cerebral secundária. Dentre os principais determinantes de lesão secundária, estão a hipoxemia, a hiper e a hipocapnia, a hipotensão arterial, as alterações do sódio plasmático (hiper ou hiponatremia), febre, agitação e convulsões. A presença destes fatores, isolados ou associados, pioram a evolução clínica e necessitam ser o foco de atenção já nas fases iniciais do tratamento[15,16]. Uma das preocupações importantes relacionada a este paciente neurocrítico está relacionada à PIC, que quando alterada pode levar a lesões irreversíveis, devido ao aumento do edema secundário associado ao aumento da PIC[17]. A PIC possui valores de referência entre 20 a 25 mmHg, e estes valores acima de 25 são associados a hipertensão intracraniana, isquemia parenquimatosa que é um dos fatores secundários às causas de maior mortalidade e morbidade, visto que a manutenção e controle da PPC e o principal cuidado no neurocrítico[18]. A hiperventilação reduz a PIC pela hipocapnia que induz a vasoconstrição cerebral, o que acaba por reduzir o fluxo sanguíneo cerebral (FSC), e que por sua vez agrava a perfusão levando a uma isquemia cerebral. A hiperventilação profilática ($PCO_2$ menor que 25mmHg) não é recomendada e não deve ser realizada nas primeiras 24 h, por já existir uma redução do FSC[19,20]. Durante a realização da intubação orotraqueal (IOT), deve-se tomar cuidados especiais para evitar a elevação da PIC e, nos pacientes com suspeita de trauma raquimedular, é fundamental proteger a coluna cervical. Os principais fatores associados à HIC são hipotensão arterial, hipoxemia e hipercarbia[21,22]. Os modos da VM utilizados em pacientes neurocríticos são os modos volume-controlado (ventilação ciclada a volume, VCV) para pacientes na fase aguda, visando a evitar oscilações do volume corrente (VC). Nesta fase aguda, com alta probabilidade de HIC, a utilização de modo ventilatório espontâneo deve ser evitada[21,23,24].

| Causas neurológicas | Causas Respiratórias |
|---|---|
| Glasgow <8 | Broncoaspiração |
| Crises convulsivas recorrentes | Pneumonia |
| Disfunção do Tronco cerebral | Síndrome do desconforto respiratório |
| Hipertensão Intracraniana | Embolia pulmonar |
| Necessidade de Realizar Procedimento sob Sedação e Anestesia | Atelectasia |
| Antecipação de Piora Neurológica | Edema agudo de pulmão |

Tabela 1: Indicação da VM.

Fonte: Os autores, 2021.

Os ajustes da VM devem ter como meta primária a normocapnia ($PaCO_2$ de 35 a 40 mmHg), sendo contraindicada a hiperventilação profilática aguda[14,25]. Para o controle adequado dos níveis de $CO_2$, é recomendado à coleta de gasometria arterial com frequência, sobretudo na fase aguda da doença neurológica[26]. A análise dos valores da $PaCO_2$ e a da $ETCO_2$ (*end-tidal* $CO_2$) correspondentes, desde que não exista espaço morto aumentado ($PaCO_2 - ETCO_2 < 4$ a 5 $cmH_2O$), possibilita evitar hipo ou hipercapnia indesejada com segurança. A hiperventilação terapêutica ($PaCO_2$ de 30 a 35 mmHg), sem monitoramento da PIC, está reservada aos pacientes que apresentam degeneração neurológica súbita com risco de herniação[14,25]. Em pacientes com acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico agudo, é desejável evitar $PaCO_2 < 35$ mmHg, pelo elevado risco de isquemia na área de penumbra[26]. Já em pacientes com monitoramento de PIC, a hiperventilação está indicada por curto período (15 a 30 min) e em caso de derivação ventricular externa, após a falta de resposta à drenagem liquórica[27]. Períodos longos de hiperventilação podem ser necessários para o controle da HIC refratária, desde que todas as medidas, como sedação, bloqueio neuromuscular, drenagem liquórica, salina hipertônica e diuréticos osmóticos, tenham falhado. Nessa eventualidade, está recomendado o uso de saturação venosa

jugular de oxigênio ($SvjO_2$) ou a medida tecidual ($PbtO_2$) para monitorar a possível isquemia cerebral secundária. Um fluxograma levando em consideração todos esses fatores pode auxiliar o manuseio racional dos valores de $PaCO_2$ durante o tratamento de pacientes com HIC[16]. A hiperoxia deve ser evitada em virtude de sua toxicidade e pela falta de evidências favoráveis, mesmo em pacientes com diagnóstico de encefalopatia anóxico-isquêmica[28]. Havendo HIC, os pacientes devem ser mantidos com a cabeceira do leito em 30 graus, visando a melhora do retorno venoso encefálico e a diminuição da influência da PEEP sobre a PIC, além de melhorar a complacência pulmonar[29].

A utilização da PEEP reduz a incidência de lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica (VILI, do inglês *ventilator induced lung injury*), aumenta a CRF e evita a utilização de altas $FIO_2$. Embora o nível seguro da PEEP seja controverso no paciente com TCE grave sem monitoramento da PIC, esses efeitos hemodinâmicos foram seguramente superestimados ao longo dos anos[30]. Em condições de estabilidade hemodinâmica, aumentos da PEEP até valores de 10 a 15 mmHg para otimizar a oxigenação não se associam à redução de PPC ou FSC[30,31]. A PEEP, por outro lado, especialmente em pacientes hipovolêmicos e em valor elevado, pode contribuir para redução do FSC e aumento da PIC[32]. É importante assinalar que o aumento da pressão intratorácica pode reduzir a PAM e a PPC com maior magnitude, especialmente em pacientes com pulmões com complacência normal, quando comparados a pacientes com complacência reduzida[33]. A necessidade de utilizar PEEP elevada (> 12 $cmH_2O$) em pacientes com TCE grave deve ser orientada pelo monitoramento da PIC[15,33,34]. A realização de fisioterapia respiratória deve ser cuidadosamente avaliada durante as primeiras horas do TCE grave, individualizando caso a caso, assim como a necessidade e a frequência da aspiração das secreções traqueais. Embora não exista uma recomendação expressa para a sua utilização, o sistema fechado de aspiração pode minimizar a manipulação das vias aéreas[35]. É sabido que as taxas de falha de extubação são altas nos pacientes críticos neurológicos. Além disso, as recentes diretrizes não abordam o desmame da VM especificamente nesse grupo de pacientes[36]. No entanto, o desmame só deve ser iniciado após o controle da HIC, com valor de PIC abaixo de 20 mmHg e PPC > 60 mmHg por, no mínimo, 48 h. A seguir, retira-se a sedação e o nível de consciência indicará se o desmame irá ou não progredir. Um valor mínimo de 8 na ECG é o limite aceitável. Contudo, recentes estudos identificaram quatro parâmetros preditores de uma extubação bem-sucedida. Observou-se que, em pacientes nos quais estavam presentes três dos quatro critérios – idade menor que 40 anos, busca visual pelo paciente, tentativa de deglutição e Glasgow > 10 – houve 90% de sucesso nas extubações[37]. Além destes, outro trabalho acrescentou balanço hídrico negativo e tosse como preditores de sucesso. A estabilidade dos demais parâmetros, ventilatórios e hemodinâmicos, é a mesma observada para pacientes sem lesão cerebral[38]. A associação de TCE com SDRA (20%) ou com pneumonia associada à VM (PAVM 40%) são fatores que dificultam o desmame e prolongam a VM[26]. Embora ainda existam divergências sobre o tempo adequado de traqueostomia, sugere-se, nessas situações, a realização de traqueostomia precoce (até 7 dias). Um estudo recente comparou a realização de traqueostomia precoce contra tardia em pacientes vítimas de TCE e observou menos pneumonias, menor duração de VM e menor tempo de permanência em UTI[15]. Outro estudo de coorte com 1.811 pacientes também demonstrou favorecimento à traqueostomia precoce após análise do escore de propensão. Sugere-se, portanto, também realizar traqueostomia precoce nos pacientes com TCE grave (ECG < 8), que geralmente necessitam de suporte ventilatório prolongado[16]. A VM é utilizada para assegurar a adequada evolução de pacientes com grave comprometimento do nível de consciência. Apesar dos seus benefícios, a VM pode produzir efeitos indesejados na hemodinâmica sistêmica e cerebral, com consequente redução da PPC[16]. Como princípios gerais, é fundamental evitar

hipoxia, hipotensão arterial, hiper ou hipocapnia, e fatores associados à evolução desfavorável. Sugere-se utilizar o modo VCV para pacientes com lesão neurológica grave na fase aguda, visando evitar oscilações do VC[21,23,24,26]. A hiperventilação está, portanto, contraindicada como medida rotineira, reservada para situações com riscos de herniação cerebral, e por curto período, até que medidas adicionais para o controle da PIC sejam adotadas[14,25].

## TEMPERATURA CEREBRAL

A temperatura cerebral é determinada pela produção local de calor pelo metabolismo cerebral, pela temperatura do sangue arterial, a qual normalmente é menor que a cerebral, e pelo fluxo sanguíneo que tem como função a dissipação do calor produzido[39]. A atividade cerebral possui uma relação íntima com a temperatura corporal e cerebral do paciente. O aumento da temperatura cerebral faz com que ocorra um aumento exponencial no consumo de oxigênio pelo cérebro, assim como elevação dos níveis de aminoácidos excitatórios, dos radicais livres, ácido lático e piruvato, aumento da despolarização isquêmica, quebra da barreira hematoencefálica (BHE) e prejuízo das funções enzimáticas cerebrais[40]. O acréscimo de 1 °C na temperatura corporal eleva em 13% o consumo de oxigênio cerebral, desencadeando em aumento da pressão intracraniana (PIC). Por isso é importante a monitorização da temperatura corporal e cerebral dos pacientes. Essa monitorização é feita através da aferição da temperatura retal, timpânica, esofágica, vaginal, vesical ou cerebral[40]. Esta última é realizada através de um eletrodo polarográfico cujo monitor utilizado, fornece diversos dados além da temperatura cerebral, como a $PO_2$ cerebral ($PTiO_2$), PIC e pressão de perfusão cerebral (PPC). Diante disso, a hipotermia terapêutica (HT) representa um importante avanço no tratamento de diversas situações de isquemia neuronal, com amplos efeitos neuroprotetores. Os usos mais comuns incluem pacientes adultos que sofreram AV ou parada cardiorrespiratória (PCR)[41,42], sendo que segundo a *American Heart Association* esses pacientes devem ser submetidos a um controle de temperatura com manutenção entre 32 e 36 °C[43]. Há evidências de que um grande efeito protetor da hipotermia no fluxo cerebral deve-se pelo bloqueio da libertação dos radicais reativos de oxigênio e do processo inflamatório que ocorre no momento da reperfusão após a isquemia, consequentemente reduzindo a hiperemia que se segue à reperfusão. Outro mecanismo de atuação importante para o sucesso dessa terapia é a preservação da barreira hematoencefálica após os efeitos de reperfusão pós-isquemia, lesão traumática ou administração de manitol sobre esta. Em ambos os casos evita-se o aumento da PIC. Acredita-se, também, que a hipotermia melhora a utilização de glicose pelo tecido cerebral[40,42].

## OXIMETRIA CEREBRAL

No contexto de terapia intensiva neurológica e na monitorização neurológica multimodal, a medida contínua da pressão intracraniana (PIC) e, consequentemente, da pressão de perfusão cerebral (PPC) são consideradas o padrão-ouro, sobretudo para intervenções precoces que visem a prevenção de lesões secundárias ao SNC. Contudo, vários estudos têm demonstrado que tais lesões podem ocorrer com essas medidas dentro da normalidade, o que acarreta em desfechos desfavoráveis[44]. Na mesma linhagem, a oximetria de bulbo jugular, tecnologia idealizada para monitorizar a extração cerebral global de oxigênio não é um bom preditor para áreas regionais sob estresse metabólico, sobretudo áreas de penumbra, estando sujeita a variações na posição do cateter na VJI e outros artefatos[45,46]. Com o intuito da monitorização mais precisa e regional/local da demanda metabólica de oxigênio e possível melhora nos desfechos clínicos, foi desenvolvida a monitorização da pressão parcial tissular cerebral de oxigênio ($PbtiO_2$). A empresa Integra desenvolveu o sistema Licox®, consistindo em um probe de 3 vias, o qual é inserido na área de interesse – áreas de penumbra, hemisfério contralateral ao lado da lesão

ou ambos. A técnica de inserção consiste em um procedimento neurocirúrgico, com a abertura óssea em *burr-hole* e inserção do dispositivo, que deve ser confirmado com TC de crânio pós-operatória. Após a confirmação da posição desejada, deve ser realizado um teste de bom funcionamento, durante 2 a 5 min com elevação da $FiO_2$ para 100% ($FiO_2$ prévia abaixo de 80%). Caso haja alteração da $PbtiO_2$, a posição está confirmada e o funcionamento confiável. Caso contrário, o probe deve ser reinserido através de um novo orifício de trépano. As outras duas vias do Licox® destinam-se à inserção dos cateteres de monitorização de temperatura cerebral e PIC.

Os valores normais da $PbtiO_2$ situam-se entre 25 a 50 mmhg. Valores abaixo de 15 mmhg denotam isquemia e, abaixo de 5 mmhg, morte celular[46]. Esta modalidade de monitorização deve ser empregada em pacientes comatosos (ECG<8). Alguns protocolos foram desenvolvidos para tratamento dirigido através da $PbtiO_2$, considerando o *start point* de valores <20 mmhg. Entretanto, é importante ressaltar que estes valores não devem ser considerados isoladamente. Evidências de coortes prospectivas demonstram que valores da $PbtiO_2$ < 15 mmhg com duração maior que 30 min pioram os desfechos neurológicos de forma significativa[47].

## MEDIDAS TERAPÊUTICAS DIRIGIDAS PARA VARIAÇÕES NA $PBTIO_2$

- baixos valores de $PbtiO_2$ (<20 mmhg)
- aumento de demanda de $O_2$
    - aumento de PIC: considerar diuréticos, drenagem ventricular externa ou craniectomia;
    - dor: considerar analgesia;
    - tremores: considerar meperidine, bloqueio neuromuscular e benzodiazepínicos;
    - agitação: considerar sedação;
    - crises epilépticas: considerar anticonvulsivantes; e
    - febre: considerar antipiréticos.
- redução na oferta de $O_2$
    - hipotensão. Considerar restauração da volemia e/ou vasopressores;
    - hipovolemia. Considerar restauração de volemia com SF 0,9%;
    - anemia. Considerar transfusão sanguínea; e
    - hipóxia. Considerar aumento de $FiO_2$ e/ou PEEP.
- altos valores de $PbtiO_2$ (>50 mmhg)
- consumo reduzido de $O_2$
    - sedação/bloqueio neuromuscular: considerar suspensão/redução das drogas ou não tratar.
- oferta aumentada de $O_2$
    - estado hiperdinâmico: considerar hiperventilação; e
    - hipotermia: considerar aquecimento corporal.

## MICRODIÁLISE CEREBRAL NO PACIENTE NEUROCRÍTICO

A microdiálise cerebral é uma ferramenta que permite a monitorização semi-contínua do fluido extracelular cerebral à beira leito no ambiente de terapia intensiva, com função mais estabelecida para pacientes comatosos acometidos por TCE grave e HSA[48], associados a outras modalidades de neuromonitorização, tais como medida contínua da PIC e pressão tissular cerebral de oxigênio, com alguns estudos avaliando a sua eficácia nos quadros de meningites bacterianas[49,50] e, até mesmo, lesões medulares espinhais[51]. O primeiro probe de microdiálise foi idealizado por Delgado *et al.*, em 1960, sendo ainda os primeiros a utilizar

esta tecnologia para diálise perfusional *in vivo*, em macacos. Simultaneamente, coube a Ungerstedt e Pycock[53], grandes pesquisadores na área de neuroquímica e conexões do SNC no Instituto Karolinska, Suécia, a primeira MDC aplicada em seres humanos, através do estudo de monoaminas em gânglios basais em paciente com doença de Parkinson, em 1987; e o primeiro estudo utilizando esta técnica em paciente com HSA data de 1992[52]. Persson e Hillered introduziram neste mesmo ano a MDC para estudos das lesões no TCE grave[53]. O funcionamento deste sistema consiste em mensurar metabólitos em áreas de lesão cerebral, através da introdução no espaço intersticial de probes perfundidos com solução dialítica.

O *hardware* dos dispositivos atuais é composto por uma microbomba (como 106MD Pump, M Dialysis Inc, Estocolmo, Suécia) que perfunde o probe dialítico duplo lúmen inserido em área de interesse no parênquima intracraniano com líquido dialisato à velocidade de 0,3 mcl/min por 10 mm de membrana. O líquido utilizado consta de solução salina 0,9% ou líquor aritificial, com mesma densidade e ph, porém sem conteúdo proteico ou glicolítico, o que facilita a difusão passiva das moléculas para o interior do liquido dialisato no probe, sendo então este aspirado através de uma via externa craniana, coletado e submetido a análise em aparelho analisador a cada hora. O tamanho das moléculas coletadas no fluido dialisato depende do diâmetro dos poros na ponta do probe. Os comercialmente disponíveis atualmente possuem diâmetros de 20-KD e 100-KD, embora estes sejam mais específicos para coleta de citocinas para estudos, grandes proteínas e substâncias inflamatórias.

Estudada há anos para estudos quantitativos de substâncias cerebrais, sobretudo concentrações de neurotransmissores, drogas e proteínas; o intuito desta modalidade é o diagnóstico, monitorização e consequente intervenção neurocrítica visando a lesão secundária do tecido nervoso e os possíveis meios de evitar a sua progressão[52]. As intervenções terapêuticas passíveis de serem avaliadas pela MDC são as alterações na pressão de perfusão cerebral, oxigenoterapia, transfusões de concentrados de hemácias e controle metabólico (glicose sérica e nutrição). A barreira hematoencefálica limita a difusão para o tecido encefálico de diversas substâncias presentes no sangue, e a MDC tem contribuído significativamente para o entendimento do seu funcionamento, incluindo captação e efluxo de antibióticos, citocinas e agentes quimioterápicos. Os principais metabólitos mensurados e captados por esta técnica até o momento são o glutamato, glicerol, lactato e piruvato, cada um possuindo particularidades. Outros metabólitos coletados para estudos e pesquisas são a uréia e enolase.

Glutamato: é um neurotransmissor excitatório, podendo estar presente em concentração aumentada no fluido intersticial em casos de hiperexcitação cerebral, sobretudo crises convulsivas e *status epileticus* não convulsivo (crises epilépticas subclínicas), isto porque a hiperexcitação neuronal libera estes aminoácidos em excesso na fenda sináptica. O glutamato também é encontrado em excesso nas áreas de penumbra de contusões cerebrais, protagonizando importante efeito na fisiopatogenia destas lesões. Este aminoácido liga-se ao seu receptor na membrana celular glioneural, favorecendo a entrada de $Ca2+$ (em excesso, nestes casos) , culminando no efeito final que é a iniciação da cascata de apoptose celular.

Glicerol: este metabólito, quando encontrado no contexto da microdiálise cerebral, representa morte celular e fragmentação de suas membranas, levando à liberação de diversos lipídios, onde o glicerol é detectado no fluido intersticial. Importante destacar que o glicerol pode estar elevado em casos de quebra da barreira hematoencefálica, e em qualquer condição subjacente, este metabólito pode levar até 24h para demonstrar elevação na MDC.

Lactato e piruvato: a glicose é submetida a glicólise no citosol celular e convertido em piruvato, rendendo 2 moléculas de ATP. Em condições normais, o piruvato é convertido em acetil-Coenzima A através da piruvato desidrogenase. Já no interior

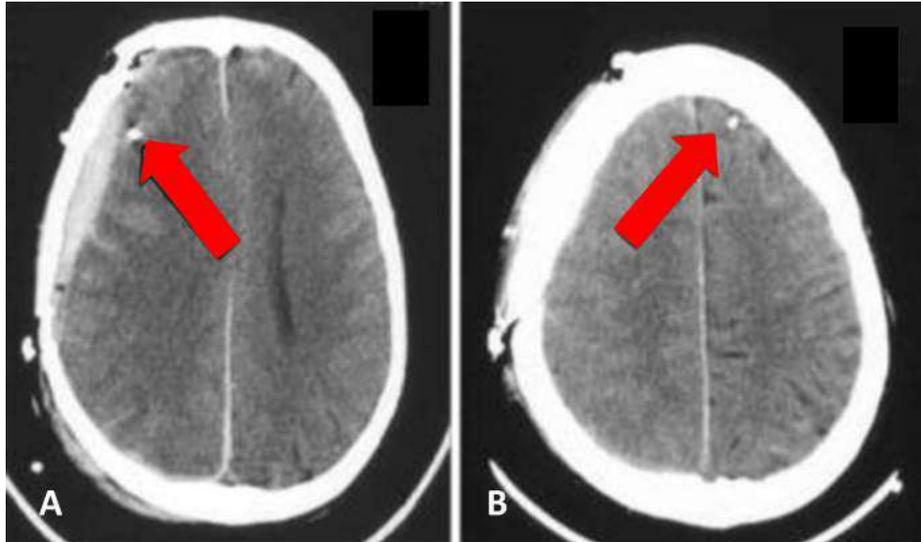



Figura 6: TC pós-operatória demonstrando *probe* de MDC inserido em área perilesional.

Fonte: modificado de Ungerstedt *et al.*,2012[53].

Figura 7: Bomba infusora de microdiálise.

Fonte: Baseado em Ungertedt *et al.*, 2012[53].

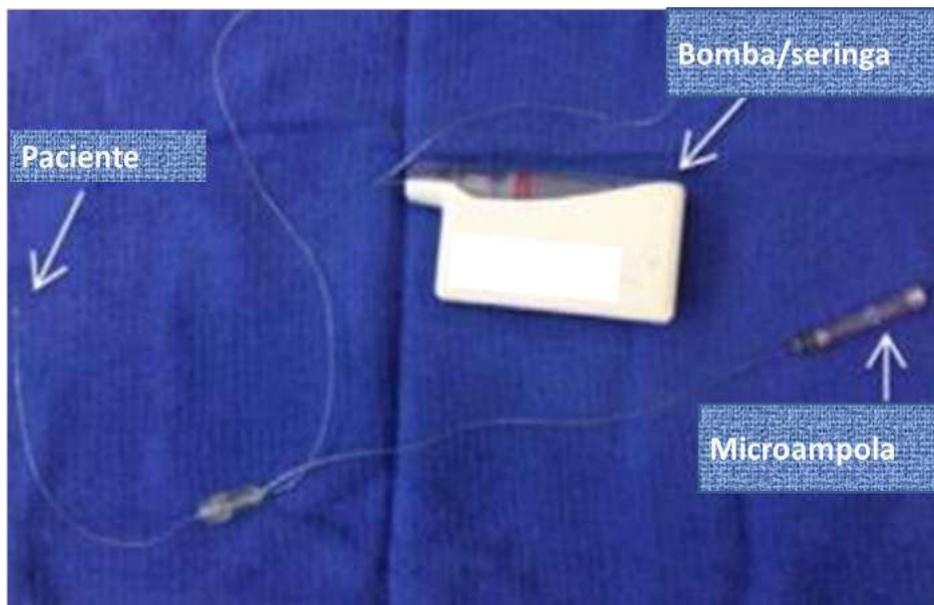



Figura 8: Elementos de microdiálise cerebral: 1. membrana de diálise, 2. cateter, 3. microampola, 4. micro-bomba infusora, 5. analisador de metabólitos na microdiálise cerebral.

Fonte: Modificado de Sánchez Guerrero, 20175[4].

da mitocôndria, a acetilCoA entra no ciclo do ácido cítrico, um processo aeróbio, liberando mais 36 ATP. Em condições anaeróbias, a enzima lactato desidrogenase converte piruvato em lactato, processo este que gera apenas 2 ATP para cada molécula de glicose metabolizada. Aumento nos níveis de lactato e redução nos níveis de piruvato são demostrados em casos de hipóxia tecidual, e podem ser captados na MDC. Aumentos nos níveis de lactato associados a níveis normais de piruvato podem ser vistos em casos de hiperglicólise. A medida de melhor valor prognóstico na MDC é a relação lactato/piruvato (L/P), que em condições habituais não ultrapassa o valor de 20. L/P> 25 é patológico.

A relação aumentada L/P sobrevém dois tipos;

- tipo 1: isquêmico. Aumento no lactato e redução no piruvato; e
- tipo 2: não-isquêmico. Redução primária nos níveis de piruvato.

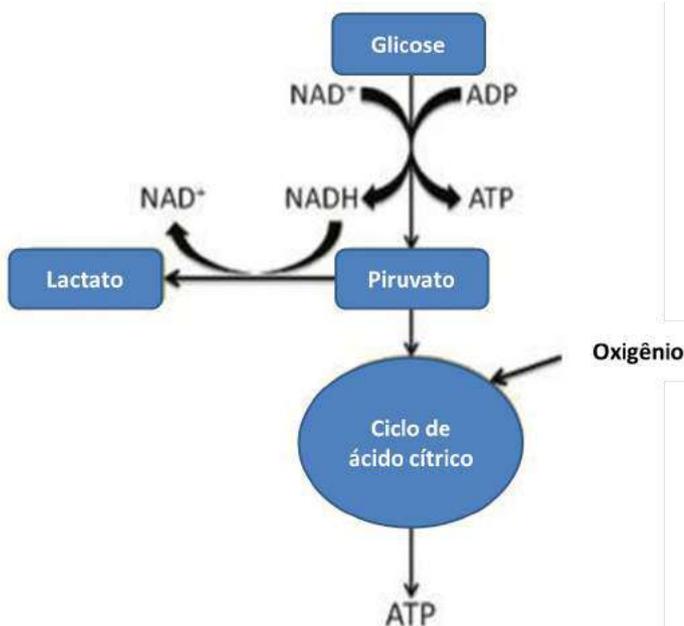



Figura 9: Metabolismo glicolítico celular.

Fonte: baseado em Hutchinson *et al.*, 2015[48].

## REFERÊNCIAS


1. Sonig A, Jumah F, Raju B, Patel NV, Gupta G, Nanda A. The Historical Evolution of Intracranial Pressure Monitoring. World Neurosurg. 2020;138:491-497.

2. Koizumi MS. MONITORIZAÇÂO DA PRESSÃO INTRACRANIANA. Revista da Escola de Enfermagem da USP. 1981;15(2):147-154.

3. Moraes FM, Silva GS. Noninvasive intracranial pressure monitoring methods: a critical review. Arq Neuropsiquiatr. 2021;79(5):437-446.

4. Harary M, Dolmans RGF, Gormley WB. Intracranial Pressure Monitoring-Review and Avenues for Development. Sensors (Basel). 2018;18(2):465.

5. Lavinio A, Menon DK. Intracranial pressure: why we monitor it, how to monitor it, what to do with the number and what's the future? Curr Opin Anaesthesiol. 2011;24(2):117-123.

6. Tavakoli S, Peitz G, Ares W, Hafeez S, Grandhi R. Complications of invasive intracranial pressure monitoring devices in neurocritical care. Neurosurg Focus. 2017;43(5):E6.

7. Giugno KM, Maia TR, Kunrath CL, Bizzi JJ. Tratamento da hipertensão intracraniana. Jornal de Pediatria. 2003;79(4):287-296.

8. Scheeren TWL, Kuizenga MH, Maurer H, Struys MMRF, Heringlake M. Electroencephalography and Brain Oxygenation Monitoring in the Perioperative Period. Anesth Analg. 2019;128(2):265-277.

9. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, *et al*. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care : a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 2014;40(9):1189-1209.

10. Dhawan V, DeGeorgia M. Neurointensive care biophysiological monitoring. J Neurointerv Surg. 2012;4(6):407-413.

11. Al-Mufti F, Lander M, Smith B, *et al*. Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: Decision-Making Utilizing Direct And Indirect Surrogate Markers. J Intensive Care Med. 2019;34(6):449-463.

12. Yang MT. Multimodal neurocritical monitoring. Biomedical Journal (Elsevier). 2020;43:226-230.

13. Rivera Lara L, Püttgen HA. Multimodality Monitoring in the Neurocritical Care Unit. Continuum (Minneap Minn). 2018;24(6):1776-1788.

14. Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; *et al.* Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VIII. Intracranial pressure thresholds. J Neurotrauma. 2007;24(1):S55-8.

15. Haddad SH, Arabi YM. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2012;20:12.

16. Silva ER, Gardenghi G. Ventilação mecânica em pacientes neurocríticos. Revista Eletrônica Saúde e Ciencia. 2021.

17. Gentile JKA, Himuro HS, Rojas SSO, Veiga VC, Amaya LEC, Carvalho JC. Condutas no paciente com trauma crânioencefálico. Rev da Soc Bras Clínica Médica. 2011;9(1):74–82.

18. Silva CHR da, Pereira SM, Brochado VM. Ventilação mecânica em neurocirurgia. Rev Médica Minas Gerais. 2014;24(8):33–42.

19. Oliveira-abreu M, Almeida L De. Manuseio da ventilação mecânica no trauma cranioencefálico : hiperventilação e pressão positiva expiratória final. Rev Bras Ter Intensiva. 2009;21(1):72–79.

20. Stocchetti N, Maas AI, Chieregato A, van der Plas AA. Hyperventilation in head injury: a review. Chest. 2005;127(5):1812- 1827.

21. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, *et al*. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. J Trauma. 1993;34(2):216-222.

22. Barbas CSV, Ísola AM, Farias AMC, *et al*. Recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013. Parte I. Rev. Bras. Ter. Intensiva. 2014;26(2):89-121.

23. Jaskulka R, Weinstabl C, Schedl R. The course of intracranial pressure during respiratory weaning after severe craniocerebral trauma. Unfallchirurg. 1993;96(3):138-141.

24. Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG. Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. Crit Care Med. 2010;38(5):1348-1359.

25. Marion DW, Puccio A, Wisniewski SR, *et al*. Effect of hyperventilation on extracellular concentrations of glutamate, lactate, pyruvate, and local cerebral blood flow in patients with severe traumatic brain injury. Crit Care Med. 2002;30(12):2619-2625.

26. Pelosi P, Ferguson ND, Frutos-Vivar F, *et al*. Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients. Crit Care Med. 2011;39(6):1482-1492.

27. Bellomo R, Bailey M, Eastwood GM, *et al*. Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. Crit Care. 2011;15(2):R90.

28. Mascia L, Majorano M. Mechanical ventilation for patients with acute brain injury. Curr Opin Crit Care. 2000;6(1):52-56.

29. Dutton RP, McCunn M. Traumatic brain injury. Curr Opin Crit Care. 2003;9(6):503-509.

30. Caricato A, Conti G, Della Corte F, *et al*. Effects of PEEP on the intracranial system of patients with head injury and subarachnoid hemorrhage: the role of respiratory system compliance. J Trauma. 2005;58(3):571-576.

31. Videtta W, Villarejo F, Cohen M, *et al*. Effects of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. Acta Neurochir Suppl. 2002;81:93-97.

32. McGuire G, Crossley D, Richards J, Wong D. Effects of varying levels of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. Crit Care Med. 1997;25(6):1059-1062.

33. Silva TH da, Massetti T, Silva TD da, *et al*. Influence of severity of traumatic brain injury at hospital admission on clinical outcomes. Fisioter e Pesqui. 2018;25(1):3–8.

34. Cinotti R, Bouras M, Roquilly A, Asehnoune K. Management and weaning from mechanical ventilation in neurologic patients. Ann Transl Med. 2018;6(19):381.

35. Asehnoune K, Seguin P, Lasocki S *et al*. Extubation success prediction in a multicentric cohort of patients with severe brain injury. Anesthesiology. 2017;127(2):338-346.

36. Dos Reis HFC, Gomes-Neto M, Almeida MLO *et al*. Development of a risk score to predict extubation failure in patients with traumatic brain injury. J Crit Care. 2017;42:218-222.

37. Hyde GA, Savage SA, Zarzaur BL *et al*. Early tracheostomy in trauma patients saves time and money. Injury. 2015;46(1):110-114.

38. Alali AS, Scales DC, Fowler RA *et al*. Tracheostomy timing in traumatic brain injury: A propensity-matched cohort study. J Trauma Acute Care Surg. 2014;76(1):70-76.

39. Alcântara TFDL, Marques IR. Avanços na monitorização neurológica intensiva: implicações para a enfermagem. Revista Brasileira de Enfermagem, 62(6):894–900.

40. Neto AM. MONITORIZAÇÃO EM NEUROINTENSIVISMO. Sociedade Brasileira de Neurorradiologia Diagnóstica e Terapêutica. 2021. Disponivel em: https://sbnr.org.br/monitorizacao-em-neurointensivismo/.

41. Prado CD, Rodrigues AC, Magalhães CD *et al*. Hipotermia neuroprotetora tardia. Rev Soc Bras Clin Med. 2017;15(2)120-123.

42. Gomes PJSB. Hipotermia terapêutica no doente neurológico agudo. [Mestrado]. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto; 2016.

43. Corrêa LVO, Silveira RS, Mancia JR, *et al*. Hipotermia terapêutica: efeitos adversos, complicações e cuidados de enfermagem. Enferm Foco. 2018;9(4):55-59.

44. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, *et al*. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. J Neurosurg. 2005;103(5):805-811.

45. Imberti R, Bellinzona G, Langer M. Cerebral tissue PO2 and SjvO2 changes during moderate hyperventilation in patients with severe traumatic brain injury. J Neurosurg. 2002;96(1):97-102.

46. Jakobsen M, Enevoldsen E. Retrograde catheterization of the right internal jugular vein for serial measurements of cerebral venous oxygen content. J Cereb Blood Flow Metab. 1989;9(5):717-720.

47. Bratton Sl, Chestnut RM, Ghajar J, *et al*. X. Brain Oxygen Monitoring and Thresholds. Journal of Neurotrauma. 2007;24(1):65-70.

48. Hutchinson PJ, Jalloh I, Helmy A, *et al*. Consensus statement from the 2014 International Microdialysis Forum. Intensive Care Med. 2015;41(9):1517–1528.

49. Poulsen FR, Schulz M, Jacobsen A, *et al*. Bedside evaluation of cerebral energy metabolism in severe community-acquired bacterial meningitis. Neurocrit Care. 2015;22(2):221–228.

50. Bartek Jr J, Thelin EP, Ghatan PH, Glimaker M, Bellander BM. Neuron-specific enolase is correlated to compromised cerebral metabolism in patients suffering from acute bacterial meningitis: an observational cohort study. PLoS One. 2016;11(3):e0152268.

51. Phang I, Zoumprouli A, Papadopoulos MC, Saadoun S. Microdialysis to optimize cord perfusion and drug delivery in spinal cord injury. Ann Neurol. 2016;80(4):522–531.

52. Person L, Hillered L. Chemical monitoring of neurosurgical intensive care patients using intracerebral microdialysis. J Neurosurg. 1992;76(1):72-80.

53. Ungerstedt U, Pycock C. Functional correlates of dopamine neurotransmission. Bull Schweiz Akad Med Wiss. 1974;30:44.

54. Sánchez Guerrero A. High-resolution microdialysis to detect metabolic dysfunction after traumatic brain injury. [Tese Doutorado da Universitat Autònoma de Barcelona. Departamento de Medicina]. 2017. Disponível em: http://hdl.handle.net/10803/402271

# CAPÍTULO 51

# HIPERTENSÃO INTRACRANIANA

**Gustavo Sousa Noleto**

**João Gustavo Rocha Peixoto Santos**

**Wellingson Silva Paiva**

## INTRODUÇÃO

### Definição

A pressão intracraniana (PIC) é a pressão exercida pelas paredes da caixa craniana sobre o tecido cerebral, líquido cefalorraquidiano e volume sanguíneo circulante; seu valor decorre das das alterações dos volumes desses conteúdos num determinado espaço de tempo. Os valores considerados normais variam de acordo com fatores constitucionais como a idade e sexo, mas ficam de torno de 5 a 15 mmHg, sendo toleráveis níveis até 20 mmHg[1].

Há definição de hipertensão intracraniana quando ocorre a manutenção da pressão intracraniana acima de 20 mmHg por mais de 5 min[1]. Essa hipertensão pode ainda ser didaticamente dividida: leve (21 a 29 mmHg), moderada (30 a 40 mmHg) e grave (>40 mmHg)[2].

De acordo com o teorema de Pascal, qualquer aumento de pressão num sistema comunicante contendo um fluido ideal se distribui de forma igual a todos os pontos desse fluido e às paredes do recipiente que o contém[3]. Dessa forma, é possível compreender a possibilidade de aferição da pressão intracraniana através de diferentes métodos e regiões.

### Fluxo sanguíneo cerebral e autorregulação

Aproximadamente 20% do débito cardíaco é direcionado para o encéfalo. O fluxo sanguíneo cerebral (FSC) pode apresentar alterações fisiológicas, dependendo de fatores como a taxa metabólica, pressão parcial do $CO_2$ (fatores metabólicos) e a resistência vascular periférica.

Entretanto, esse valor costuma ser constante, em torno de 50 ml/100 g/min. Essa habilidade do encéfalo de manter o FSC relativamente constante em um determinado intervalo de pressão arterial média é o que denominamos de autorregulação cerebral. É possível expressar o FSC através da seguinte equação:

$$FSC = PPC/RVP$$

PPC = pressão de perfusão cerebral

RVP = resistência vascular periférica

A pressão de perfusão cerebral é calculada através da diferença da pressão arterial média (PAM) pela pressão intracraniana (PIC). Podendo ser ilustrada pela seguinte forma:

$$PPC = PAM - PIC$$

O FSC tende a se manter preservado diante de variações da PPC dentro do intervalo entre 50 mmHg e 150 mmHg (limite máximo da autorregulação). Devido à autorregulação, valores baixos de PPC costumam ser compensados por diminuição da RVP, de forma a manter o FSC constante. No entanto, valores muito baixos de PPC podem ultrapassar o limite da compensação, levando a dano secundário por hipóxia tecidual com penumbra

isquêmica (>20 ml/100g/min) e até morte neuronal (<10 ml/100g/min). Da mesma maneira, valores altos de PPC (>150 mmHg) podem passar a capacidade de compensação do FSC, gerando hiperemia com edema cerebral e encefalopatia hipertensiva[4].

## Valores de referência da PIC conforme idade

Apesar da dificuldade de padronização dos valores nas crianças, lactentes e neonatos, há um consenso na literatura de que os valores de normalidade se situam nos seguintes intervalos (Tabela 1)[5]:

| Faixa etária | Variação normal ( mmHg) |
|---|---|
| Adultos e adolescentes | <10-15 |
| Crianças | 3-7 |
| Recém-nascidos | 1,5-6 |

Tabela 1 – Variação da PIC em faixas etárias.

Fonte: Os autores, 2021.

## Doutrina de Monro-Kellie e dinâmica da PIC

Segundo esta doutrina, o encéfalo, o líquor e o sangue estão contidos em um compartimento não expansível, o crânio. O aumento de um dos componentes ou o surgimento de um componente adicional (tumor, edema, etc.) deverá ocorrer à custa da redução compensatória no volume dos demais componentes. Líquor e sangue venoso têm seu conteúdo gradativamente reduzido, de modo que o volume total permaneça constante, do contrário, haverá elevação da PIC[6].

Uma vez esgotados os mecanismos compensatórios, a PIC se eleva de forma exponencial, conforme observado na curva de Langfit (curva pressão x volume) (Figura 1) .

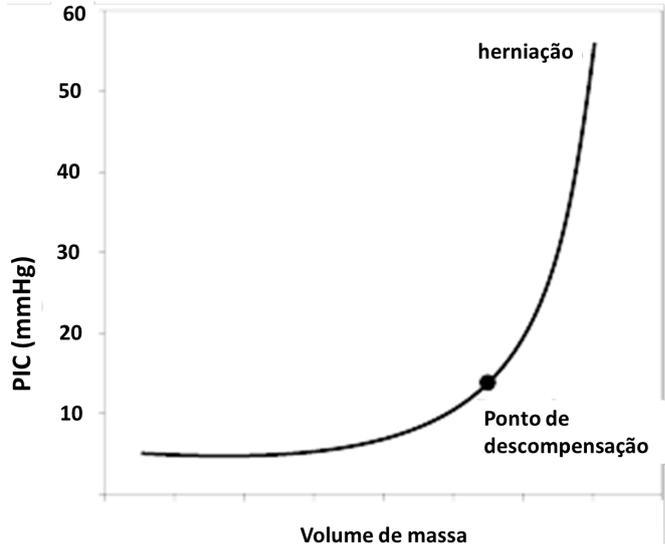



Figura 1: Curva pressão x volume. A partir do ponto de compensação, o acréscimo de volume, leva a um aumento exponencial da PIC.

Fonte: Adaptado de Guerra *et al*., 1999[7].

A homeostasia pressórica intracraniana depende do equilíbrio entre os diferentes compartimentos, conforme a doutrina de Monro-Kellie, representada pela equação que se segue:

**Volume intracraniano = Constante = V sangue + V encéfalo + V líquor + V adicional**

Onde: V = volume; o V adicional pode corresponder a uma massa ou lesão.

Esse mecanismo compensatório de tamponamento dos aumentos de volume é tempo-dependente e apresenta um limite (em torno de 10% do volume intracraniano), a partir do qual a PIC começa a aumentar. Esse fenômeno é chamado de complacência intracraniana e não é uniforme (Figura 2)[8].

As medidas clínicas para HIC e o tratamento cirúrgico são voltados para a redução de um ou mais desses componentes da equação.

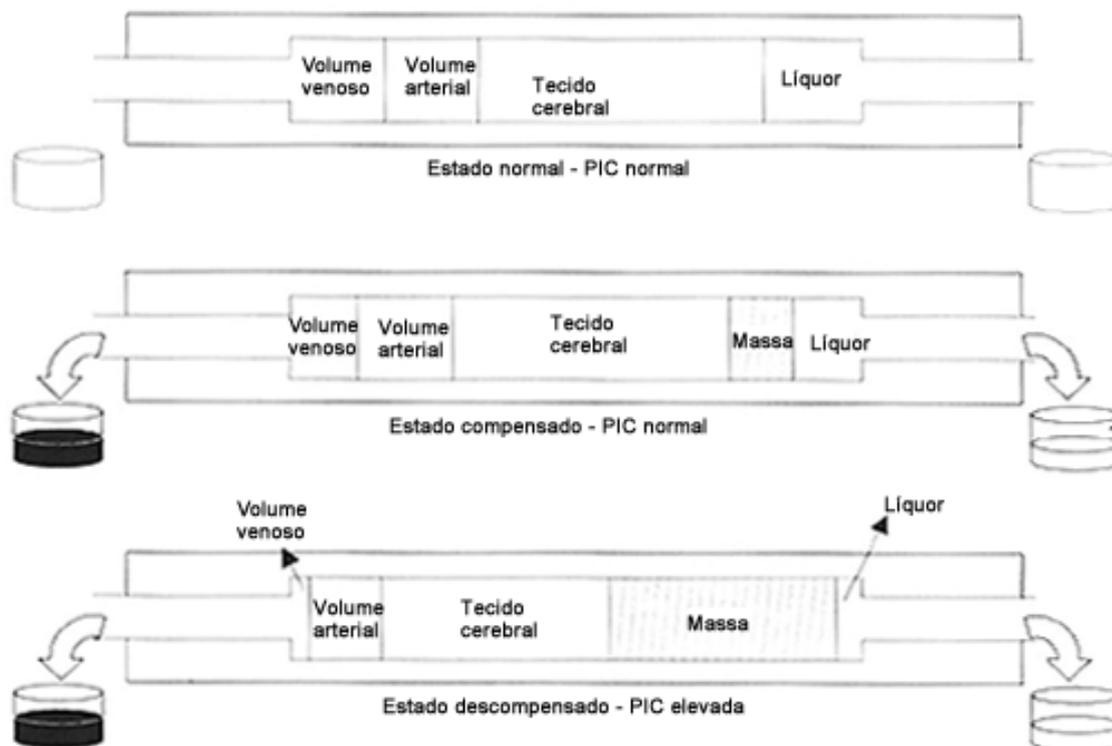



Figura 2: Diagrama representativo da Doutrina de Monro-Kellie.

Fonte: Adaptado de Guerra *et al.*, 1999[7].

## QUADRO CLÍNICO DA HIPERTENSÃO INTRACRANIANA (HIC)

O aumento da PIC pode ocorrer devido a diferentes causas: edema do parênquima encefálico, aumento do compartimento liquórico (hidrocefalias e higromas), ou do compartimento vascular (*swelling* e hiperemia) e surgimento de novos componentes (tumores e hematomas).

Na verdade, qualquer fator que interfira na homeostase dos diferentes componentes intracranianos ou adicione um novo volume pode levar a HIC.

O valor da PIC depende diretamente do volume intracraniano e a relação entre volume e pressão pode ser chamada de complacência (DV/DP), ou elastância (DP/DV) do compartimento intracraniano[9].

Independente da sua etiologia, a HIC pode levar a alteração do fluxo sanguíneo encefálico e deslocamento ou torção do neuroeixo.

Os pacientes apresentam sintomas e sinais clínicos específicos a depender da topografia da lesão e quadro inespecífico, independente da etiologia da HIC, a saber[9]:

- cefaleia (clássico: pior no período matutino, com melhora ao longo do dia);
- vômitos: podem ou não ser em jato (precedido por náuseas);
- papiledema, diminuição de índice de pulsatilidade venosa (fundoscopia);
- distúrbios de nervos cranianos (mais comum, disfunção do VI nervo);
- crises epilépticas e convulsões;
- alterações comportamentais e do nível de consciência (agitação até coma);
- sinais de herniação cerebral (ex: anisocoria uncal);
- alteração do nível de consciência (agitação até coma);
- posturas patológicas (decorticação ou

descerebração); e

- alterações cardiorrespiratórias (clássico: tríade de Cushing – hipertensão arterial, bradicardia, irregularidade do ritmo respiratório), podendo haver hipotensão arterial e arritmias cardíacas.

## DIAGNÓSTICO DA HIC

O suprimento de oxigênio abaixo da demanda leva a alteração da função neurológica. Uma vez que esta alteração funcional ocorre antes da perda da integridade celular, ela sinaliza precocemente uma oferta inadequada de oxigênio, permitindo uma intervenção em tempo hábil.

Podemos monitorizar a função neurológica das seguintes formas:

a. exame neurológico: não requer grandes recursos técnicos e pode ser repetido de forma liberal; deve ser direcionado (nível de consciência, reflexos de tronco, repostas motoras e verbal). No entanto, no ambiente de terapia intensiva, encontra-se bastante limitado, dadas as condições clínicas dos pacientes e a capacitação heterogênea dos profissionais;

b. dificultando um exame fidedigno;

c. eletroencefalograma: com um número variável de canais, registra a atividade elétrica cortical espontânea. A dependência do especialista para interpretá-lo é comumente uma limitação. Formas mais acessíveis surgiram recentemente, utilizando a eletroencefalografia quantitativa e facilitando sua interpretação. Permite diagnóstico de crise convulsiva subclínica, além de diagnóstico precoce de isquemia cerebral em paciente em coma. Também tem grande valia na monitorização contínua e tratamento do estado de mal epiléptico, além do diagnóstico diferencial de movimentos involuntários no paciente neurocrítico; e

d. potencial evocado (PE): registro da atividade elétrica no SNC deflagrada por um estímulo sensorial (visual, auditivo ou elétrico) ou motor. No neurointensivismo, o PE permite a avaliação da integridade das estruturas que compõem uma dada via neuronal. Ausência de potencial evocado somatossensitivo (PESS) pode indicar lesão cervical alta ou na transição craniocervical, justificando a falta de resposta aos estímulos periféricos. A avaliação conjunta de PE auditivo e PESS é de extrema utilidade no paciente em coma, pois apresenta implicação prognóstica. Por exemplo, se ambos estão ausentes, a morte encefálica é muito provável. É importante ressaltar que o coma barbitúrico não leva ao desaparecimento do PE auditivo nem das latências do PESS, mesmo na ausência de atividade cortical ao EEG[10].

### Monitorização não invasiva da PIC

Não substitui a monitorização invasiva, mas serve como ferramenta complementar e ajuda a decidir se há necessidade de monitorização invasiva.

Tomografia computadorizada (TC) do crânio: Permite avaliação de achados específicos que asseguram o diagnóstico de HIC, tais como: desvio de estruturas da linha mediana, edema cerebral, hidrocefalia, compressão das cisternas da base e alteração na diferenciação entre substâncias branca e cinzenta.

Ressonância magnética (RM) do encéfalo: mostra em maior detalhe lesões do parênquima encefálico que não poderiam ser visualizadas na TC, por exemplo: lesão axonial difusa. O tempo prolongado do exame e a necessidade de posição supina em decúbito zero (que agrava a HIC) limitam seu uso no ambiente de neurointensivismo.

Doppler transcraniano (DTC): as ondas do ultrassom permitem avaliar a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, através dos vasos sanguíneos cerebrais mais calibrosos, mais comumente a artéria cerebral média. As janelas utilizadas são o osso temporal, a órbita e o forame magno. Em cerca de 10 a 15% dos doentes, o espessamento ósseo não permite uma insonação de boa qualidade.

Basicamente, o princípio do exame consiste na reflexão, pelas células do sangue em movimento, das ondas de ultrassom em direção ao sensor com velocidade e frequência diferentes das iniciais. Essa mudança de direção e frequência se dá pelo efeito *doppler* e dependem da direção e velocidade do fluxo sanguíneo.

O DTC serve para diagnóstico de vasoespasmo e hiperemia cerebral, bem como para detecção da elevação da PIC, indiretamente, através da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral, índice de pulsatilidade e alteração no padrão da curva de fluxo[11-15]. No entanto, não substitui a monitorização contínua da PIC invasiva, pois fatores como o vasoespasmo, a autorregulação do fluxo sanguíneo e a estenose proximal de carótida podem mudar os parâmetros do DTC independentemente da PIC. Na HIC, há diminuição da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral, afetando principalmente a diástole, além do aumento da resistência vascular, observada através do aumento do índice de pulsatilidade (IP).

Ultrassonografia da bainha do nervo óptico: através da medida transocular do diâmetro da bainha do nervo óptico (DBNO), pode-se detectar aumento da PIC. O espaço entre o nervo óptico e sua bainha é preenchido por líquor, cuja pressão é igual à PIC. Com o aumento desta, há aumento do DBNO[15]. Há correlação entre os valores ecográficos do diâmetro da bainha do nervo óptico (medindo 3 mm posteriormente ao globo ocular em um eixo perpendicular ao do nervo óptico) e a medida invasiva da PIC. DBNO acima de 5,8 mm se associa com PIC ≥ 20 mmHg[16,17]. Esse método não invasivo de monitorização indireta da PIC à beira leito tem ganhado notória expressão por ser barato, rápido e eficiente embora seja operador-dependente[10,11] (Figura 3).

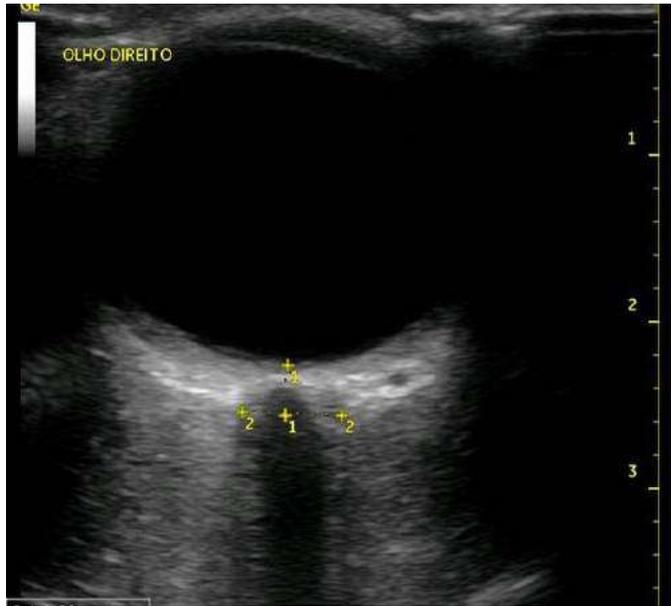



Figura 3: Ultrassonografia ocular 2D para medida do diâmetro da bainha do nervo óptico: distância 2-2, medida perpendicularmente ao eixo do nervo óptico, cerca de 3 mm (distância 1-1) posterior ao globo ocular.

Fonte: Os autores, 2021.

Deslocamento da membrana timpânica: método de aferição indireta da PIC baseado na comunicação entre o líquor e a perilinfa através do aqueduto coclear. Desta forma, o aumento na pressão do líquor desloca a membrana timpânica. Trata-se, entretanto, de método de baixa acurácia para avaliação quantitativa da PIC.

## Monitorização invasiva da PIC

### Indicações/Contraindicações

A detecção do aumento da PIC mantém-se crucial, pois está associada a um desfecho desfavorável. O padrão-ouro para medida contínua e confiável da PIC são os dispositivos de monitorização intraventricular. No entanto, sua implantação torna-se desafiadora em razão de coagulopatias, infecções ou falta de disponibilidade cirúrgica.

A indicação clássica de monitorização da PIC é para pacientes viáveis com lesão traumática grave, com Escala de Coma de Glasgow (ECGla) ≤ 8 após ressuscitação cardiopulmonar e:

- anormalidades na TC de crânio admissio-

nal* (Nível II) ou

- TC crânio normal (Marshall I), porém com dois ou mais dos seguintes fatores para risco de HIC (Nível III):

  I. idade cima de 40 anos

  II. hipotensão arterial (PA < 90 x 60 mmHg)

  III. postura em decorticação ou descerebração ao exame motor (uni ou bilateral)

  * hematomas, contusões, compressão de cisternas basais, herniação ou edema

Esses critérios são extrapolados para lesões cerebrais não traumáticas graves em pacientes comatosos (ECG la ≤ 8) como acidentes vasculares cerebrais; pós-operatório de ressecção de "lesões" intracranianas (hematomas, tumores) em pacientes que permanecerão sedados e no manejo de doenças sistêmicas com comprometimento do nível de consciência, como insuficiência hepática fulminante associada a encefalopatia grau III ou IV[1].

## Tipos de monitorização invasiva

Os tipos de monitorização são: intraventricular, intraparenquimatoso, subdural e epidural (Figura 4).

A monitorização intraventricular é a melhor por ser mais fidedigna e por permitir a drenagem de líquor, além de ser um dispositivo menos oneroso. Entretanto, a colocação do cateter no ventrículo em casos de edema cerebral extenso é desafiadora. Além disso, esse tipo de monitorização implica maior risco de sangramento e infecção.

O cateter intraparenquimatoso fornece a melhor curva de onda da PIC. Entretanto, perde a acurácia com o uso prolongado, não permite a recalibragem *in situ* e não permite a drenagem de líquor, além de ser um dispositivo de maior custo financeiro. Os cateteres intraparenquimatosos mais modernos têm integrados os sistemas de drenagem de líquor e os dispositivos que detectam parâmetros como pressão parcial tecidual de oxigênio ($PtiO_2$) e fluxo sanguíneo cerebral[15].

Os cateteres subdural e epidural são úteis em situações específicas (pacientes com distúrbios de coagulação), pois são menos suscetíveis a provocar hemorragia ou infecção. No entanto, não permitem a drenagem de líquor, têm menor acurácia e a qualidade da curva de onda da PIC não é satisfatória[9].

## Ondas da PIC

A onda da PIC tem três picos consecutivos sobrepostos (P1, P2 e P3) relacionados com o ciclo cardíaco (Figura 5) .

A onda P1 (onda de percussão) representa a chegada de sangue arterial no compartimento intracraniano ou o pulso arterial sistólico; costuma ser a mais alta das ondas.

A P2 (*tidal wave*) reflete o estado de elastância intracraniana.

O significado de P3 (onda dicrótica) é desconhecido. Início da fase diastólica cardíaca, fechamento da valva aórtica.

Normalmente, a onda P1 é maior que a P2. No entanto, com o aumento da PIC/elastância, a P2 aumenta em relação a P1 (Figura 8). Outro sinal de aumento da elastância é a diminuição da inclinação da curva que forma o pico de P1.

Há outras ferramentas de avaliação da PIC que estão além do escopo deste capítulo, como: pressão parcial de oxigênio no tecido cerebral ($PtiO_2$), oximetria do bulbo jugular ($SvjO_2$), microdiálise cerebral, espectroscopia na região de infravermelho e eletroencefalograma contínuo.

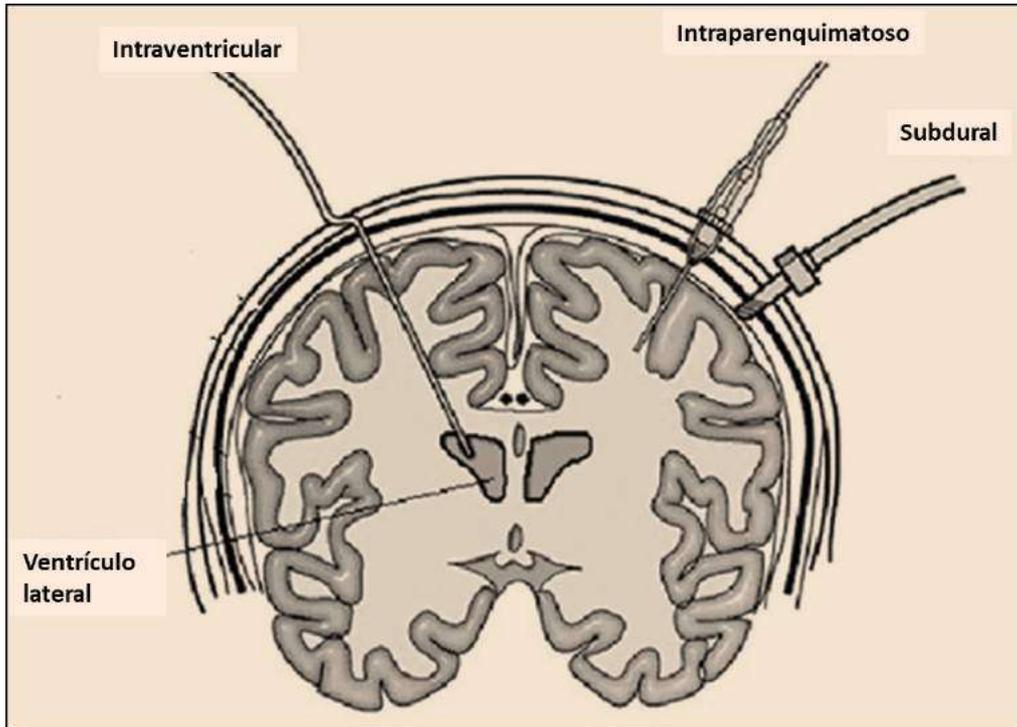



Figura 4: Tipos de dispositivos para monitorização da PIC.

Fonte: Adaptado de Kukreti *et al*., 2014[18].

Figura 5: Ondas de pressão intracraniana (P1, P2, P3) normais.

Fonte: Os autores, 2021.

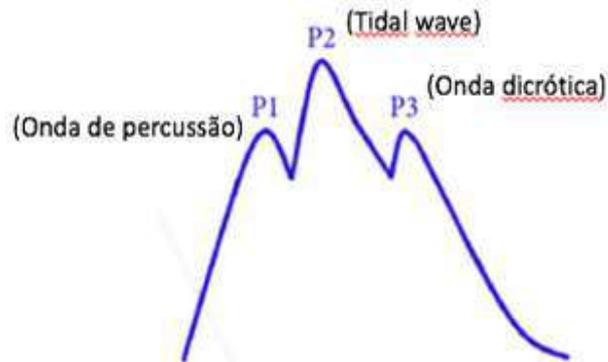



Figura 6: Onda de PIC em situação de HIC (P2>P1), elastância aumentada (complacência diminuída).

Fonte: Os autores, 2021.

## CONDUTA

### Objetivos

#### PIC

Classicamente se recomenda tratar pacientes com PIC>20 mmHg[6,19,20] pela maior mortalidade em pacientes com níveis de PIC acima desse (nível II de recomendação).Atualmente o limiar de PIC considerado é 22 mmHg[21]. Sabe-se, entretanto, que pode haver herniação com níveis de PIC abaixo de 20 mmHg. Portanto, além de valores da PIC, a decisão sobre o tratamento deve levar em conta critérios clínicos e tomográficos (nível III de recomendação)[1,6].

#### PPC

O alvo recomendado de valor da PPC que implica maior sobrevida e melhor desfecho é entre 60 e 70 mmHg. Porém, esse valor ainda não está claro, principalmente em casos em que há alteração da autorregulação[1,20,21].

### Tratamento da PIC baseado na etiologia

Após estabilização clínica do paciente com suspeita de HIC (ABCDE), o primeiro passo no tratamento é identificar possíveis sinais de herniação através do exame neurológico e diante disso tomar condutas imediatas para redução da PIC (intubação, elevação do decúbito, hiperventilação e administração fluídos hiperosmolares). Em seguida, realiza-se o exame de neuroimagem para auxiliar na definição da etiologia e eventualmente diagnosticar lesões eminentemente cirúrgicas; nestes casos, a cirurgia é indispensável para o controle hipertensão intracraniana. Concomitantemente à realização da imagem, deve-se otimizar condições metabólicas e ventilatórias que possam piorar o controle da PIC. A monitorização invasiva da PIC deve ser considerada (conforme discutido previamente). O quadro a seguir resume as principais etiologias da HIC com seu respectivo tratamento (Tabela 2)[19].

### "Degraus" no tratamento da hipertensão intracraniana

A hipertensão intracraniana tem sido mais estudada no contexto do traumatismo cranioencefálico. É nele que se baseiam grande parte das condutas e as indicações da monitorização da PIC. Nos últimos anos, o tratamento da hipertensão intracraniana tem sido feito de acordo com um modelo de "degraus", ou seja, por níveis de terapia. Esse modelo varia de acordo com o serviço. O modelo adotado na UTI do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP), baseia-se em publicação no *New England Journal of Medicine*[19].

#### Medidas gerais

Medidas universais devem ser tomadas no manejo de um paciente com suspeita/diagnóstico de hipertensão intracraniana[5]:

1. elevar a cabeceira 30 a 45 graus, mantendo a cabeça sem rotação para evitar diminuição do retorno venoso por estase jugular;
2. suporte ventilatório adequado;
3. evitar hipotensão (PAS <90 mmHg) bem como hipertensão arterial; e
4. corrigir distúrbios metabólicos e eletrolíticos (temperatura, sódio e glicemia) além de evitar fluidos hipotônicos que possam agravar o edema cerebral.

#### Tratamento cirúrgico

Após realização das medidas iniciais, seguida de intubação e sedação, se necessário, aqueles pacientes com sinais de herniação podem passar para o quarto passo (Figura 9) e receber soluções hiperosmolares até realização da TC de crânio. Após realização da mesma, as lesões com conduta cirúrgica devem ser prontamente tratadas. Nesse

| Etiologia | Tratamento |
|---|---|
| **Causas Intracranianas** | |
| Hematoma (Epidural, subdural, intracerebral e contusão) | Drenagem/craniectomia descompressiva |
| Hidrocefalia | Derivação |
| Crises epilépticas | Anticonvulsivantes |
| Tumores | Corticoterapia em doses altas, microcirurgia |
| Infarto cerebral | Craniectomia descompressiva |
| Edema cerebral | Fluidos hiperosmolares, craniectomia descompressiva |
| Vasodilatação (inchaço cerebral) | Hiperventilação moderada, barbitúricos |
| **Causas Extracranianas** | |
| Obstrução de vias aéreas | Intubação/crico/traqueo/desobstrução |
| Hipoxemia | Oxigenação e ventilação |
| Hipercapnia | Ventilação |
| Hipertensão | Considerar analgesia/sedação se dor ou anti-hipertensivos |
| Distensão abdominal | Sonda nasogástrica |
| Febre | Antipiréticos |
| Hiposmolaridade | Fluídos hiperosmolares |

Tabela 2: Causas de hipertensão intracraniana com seu possível tratamento.

Fonte: Os autores, 2021.

momento é instalado o cateter para monitorização da pressão intracraniana. Naqueles pacientes em que haja benefício da drenagem liquórica para auxílio no tratamento da HIC, a preferência é pelo cateter ventricular.

## Medicações

De forma didática, podemos dividir o tratamento medicamentoso da hipertensão intracraniana em 3 fases:

a. sedação e analgesia;

b. soluções hiperosmolares; e

c. supressão metabólica (barbitúricos)

## Sedação, analgesia e relaxamento muscular.

Primeiro passo do tratamento medicamentoso da hipertensão intracraniana. Baseia-se no princípio de manter uma menor taxa metabólica basal, além do controle de manobras que provoquem mecanismo de Valsalva no paciente. A sedação pode incluir o bloqueio neuromuscular para alcançar tal fim. Dentre os medicamentos, podemos citar[5]:

- fentanil: 1 a 2 ml IV a cada 1h (or 2 a 5 mcg/kg/h IV contínuo);
- sufentanil: 10 a 30 mcg dose teste, seguido 0,05 a 2 mcg/kg/hr IV contínuo;
- midazolam: 2 mg dose-teste, seguido 2 a 4 mg/h IV contínuo;
- propofol contínuo: 0,5 mg/kg dose teste, seguido 20 a 75 mcg/kg/min IV contínuo. Evite altas doses de propofol (não exceder 83 mcg/kg/min);
- succinilcolina 100 mg: diluir para 5 ml. 1,5 mg/kg IV; e
- rocurônio 50 mg/5ml: 0,6 mg/kg, seguido de 0,2 mg/kg IV.

## Soluções hiperosmolares

Segunda medida medicamentosa a ser adotada no tratamento da hipertensão intracraniana. Pode ser usada como uma ponte em pacientes com sinais de herniação até a realização da cirurgia ou como terapêutica em casos de hipertensão intracraniana refratária às medidas iniciais:

- manitol: 0.25–1 mg/kg em *bolus* (menos < 20 min), seguido por 0,25 mg/kg IV (mais de 20 min) a cada 6h, se PIC> 20. Dados recentes da literatura sugerem que 1,4 mg/kg de dose inicial é mais efetivo. Se ainda houver PIC elevada, e a osmolaridade estiver < 320 mOsm/L, é possível aumentar em 1 mg/kg a dose do manitol e encurtar o intervalo das doses; e
- salina hipertônica 3%: 10 a 20ml em *bolus*. Seguido de 0,1 a 1ml /kg/hora. Observar a osmolaridade (< 320 mOsm/L) e o nível sérico do sódio.

Os últimos *guidelines* em TCE pontuam que há dados insuficientes em termos de desfechos clínicos a favor de um agente hiperosmolar inespecífico[21].

## Supressão metabólica (barbitúricos)

Se, ainda assim, houver refratariedade às medidas, é importante considerar repetir a tomografia de crânio para avaliar a possibilidade de novas lesões potencialmente cirúrgicas. A partir do resultado negativo da imagem é possível entrar na terceira fase do tratamento medicamentoso para manejo da HIC, que é a supressão metabólica com barbitúricos. Importante realizar EEG para exclusão de estado de mal não convulsivo.

A suspensão do barbitúrico deve ser efetuada lentamente (quatro a cinco dias), após observada a normalização da PIC.

- pentobarbital: 3 a 5 mg/Kg IV em *bolus*. Essa dose pode ser repetida após 15 min. Manutenção é de 100 a 200 mg/hora;

- tiopental: *bolus* de 2 a 4 mg/kg e infusão 3 a 6 mg/kg/h.

Em relação aos corticosteroides, estes somente têm indicação para redução de HIC em casos de abscessos e neoplasias encefálicas associados a edema vasogênico [22].

## ATUALIZAÇÕES NO TRATAMENTO DA HIC

Os limiares recomendados de PIC ( PIC > 22 mmHg) e PPC ( entre 60 e 70 mmHg) foram revisados[20,21].

Pacientes com PAS < 110 mmHg devem ser considerados hipotensos[20,21].

Hipotermia profilática não é uma estratégia neuroprotetora primária[23].

Há evidências insuficientes em termos de desfechos clínicos que favoreçam o uso de qualquer agente hiperosmolar específico[21].

Embora a hipotermia terapêutica reduza a PIC, ela parece não melhorar o desfecho a longo prazo[24,25].

Exceto hemorragia intracraniana espontânea, dados recentes encorajadores têm apontado efeito positivo da cirurgia precoce, em termos de mortalidade, nos pacientes com hemorragia intracerebral traumática[26,27].

No estudo RESCUEicp a craniectomia descompressiva para HIC refratária ao tratamento convencional reduziu mortalidade mas não melhorou o desfecho funcional em pacientes com TCE[28].

## REFERÊNCIAS


1. Bullock MR, Chesnut RM, Clifton GL, *et al*. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Brain Trauma Foundation. J Neurotrauma. 2000;17:449-554.

2. Jantzen JP. Prevention and treatment of intracranial hypertension. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2007;21(4):517-538.

3. Go KG. The normal and pathological physiology of brain water. Adv Tech Stand Neurosurg. 1997;23:47-142.

4. Hora EC, Aguiar AFM, Sousa RM. O paciente com hipertensão intracraniana na UTI. In: Padilha KG, Fernandes MF, Vattimo, Silva SCd, Kimura M, Watanabe M, eds. Enfermagem em UTI: cuidando do paciente crítico. Barueri: Manole; 2016. p. 443-467.

5. Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery. New York: Thieme; 2016.

6. Balzi A, FS M. Neurointensivismo e Pediatria. In: Siqueira M, ed. Tratado de Neurocirurgia. Barueri: Manole; 2016. p. 2171-2179.

7. Guerra SD. Traumatismo cranioencefálico em pediatria. J Pediatr. 1999;75(2):s279-s93.

8. FS M, EK F. Edema Encefálico em Lesão Encefálica Aguda. In: Siqueira M, ed. Tratado de Neurocirurgia. Barueri: Manole; 2016. p. 2141-2149.

9. Tavares WM, Amorim RLO, Paiva WS, Andrade AF. Hipertensão Intracraniana. In: Andrade AF, Figueiredo EG, Teixeira MJ, Taricco MA, Amorim RLO, Paiva WS, eds. Neurotraumatologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015. p. 30-37.

10. AC S, FS M. Monitorização Neurológica Multimodal. In: Siqueira M, ed. Tratado de Neurocirurgia. Barueri: Manole; 2016. p. 2111-2117.

11. Abraham M, Singhal V. Intracranial pressure monitoring. J Neuroanaesthesiol Crit Care. 2015;2:193-203.

12. Bellner J, Romner B, Reinstrup P, Kristiansson KA, Ryding E, Brandt L. Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). Surg Neurol. 2004;62(1):45-51.

13. Nag DS, Sahu S, Swain A, Kant S. Intracranial pressure monitoring: Gold standard and recent innovations. World J Clin Cases. 2019;7(13):1535-53.

14. Wakerley BR, Kusuma Y, Yeo LL, *et al*. Usefulness of transcranial Doppler-derived cerebral hemodynamic parameters in the noninvasive assessment of intracranial pressure. J Neuroimaging. 2015;25(1):111-116.

15. Schizodimos T, Soulountsi V, Iasonidou C, Kapravelos N. An overview of management of intracranial hypertension in the intensive care unit. J Anesth. 2020;34(5):741-57.

16. Rajajee V, Vanaman M, Fletcher JJ, Jacobs TL. Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. Neurocrit Care. 2011;15(3):506-515.

17. Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, Messerer M, Kassai B. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2011;37(7):1059-1068.

18. Kukreti V, Mohseni-Bod H, Drake J. Management of raised intracranial pressure in children with traumatic brain injury. J Pediatr Neurosci. 2014;9(3):207-215.

19. Stocchetti N, Maas AI. Traumatic intracranial hypertension. N Engl J Med. 2014;371(10):972.

20. Foundation BT, Surgeons AAoN, Surgeons CoN. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2007;24(1):S1-106.

21. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, *et al*. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. Neurosurgery. 2017;80(1):6-15.

22. Sadoughi A, Rybinnik I, Cohen R. Measurement and Management of Increased Intracranial Pressure. Open Crit Care Med J. 2013;6:56-65.

23. Cooper DJ, Nichol AD, Bailey M, *et al*. Effect of Early Sustained Prophylactic Hypothermia on Neurologic Outcomes Among Patients With Severe Traumatic Brain Injury: The POLAR Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;320(21):2211-2220.

24. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, *et al*. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. N Engl J Med. 2015;373(25):2403-2412.

25. Flynn LM, Rhodes J, Andrews PJ. Therapeutic Hypothermia Reduces Intracranial Pressure and Partial Brain Oxygen Tension in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: Preliminary Data from the Eurotherm 3235 Trial. Ther Hypothermia Temp Manag. 2015;5(3):143-51.

26. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, *et al*. Early Surgery versus Initial Conservative Treatment in Patients with Traumatic Intracerebral Hemorrhage (STITCH[Trauma]): The First Randomized Trial. J Neurotrauma. 2015;32(17):1312-23.

27. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, *et al*. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. Lancet. 2013;382(9890):397-408.

28. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, *et al*. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. N Engl J Med. 2016;375(12):1119-1130.

# CAPÍTULO 52

## TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

**Robson Luis Oliveira de Amorim**

**Daniel Buzaglo Gonçalves**

**Bruna Guimarães Dutra**

**Henrique Martins**

### INTRODUÇÃO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) se configura atualmente como um dos principais problemas de saúde pública no mundo. Em 2013, houve aproximadamente 2,5 milhões de visitas ao pronto atendimento (PA), 282.000 hospitalizações e 56.000 mortes relacionadas ao TCE nos Estados Unidos[1]. No Brasil, estima-se que mais de um milhão de pessoas tenham sequelas neurológicas decorrentes do TCE[2]. A elevada morbimortalidade em crianças e adultos jovens, causa impacto direto na economia, pelos anos potenciais de vida perdidos e incapacidades temporárias e permanentes[3].

O TCE é a lesão traumatológica que afeta o crânio e/ou o encéfalo, podendo afetar as estruturas que o contêm como o couro cabeludo e as meninges[4]. Um ponto importante na abordagem do TCE é a sua natureza evitável, principalmente com educação no trânsito e ações de prevenção de acidentes com crianças, idosos e desportistas. Devido ao espectro variado de apresentações, os dados da anamnese, do exame físico e do atendimento pré-hospitalar são fundamentais para definição da conduta a ser adotada.

### QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico de um paciente, vítima de TCE, varia desde perda de memória ou breve perda da consciência (que são comuns em concussões cerebrais), até mesmo o coma. São sintomas muito comuns, a cefaleia, náuseas, vômitos, amnésia lacunar, letargia e vertigem. Logo, é imprescindível a avaliação do nível de consciência e dos doentes com risco de piora do ponto de vista neurológico[4,5]. O nível de consciência é avaliado pela escala de coma de Glasgow (ECG)[6].

Além disso, a avaliação da resposta pupilar em busca de alterações extremamente comuns em TCE grave, como a anisocoria, é fundamental. Na grande maioria das vezes, a anisocoria é ipsilateral à lesão, excetuando-se casos em que ocorre o fenômeno de Kernohan, cuja anisocoria é contralateral. A anisocoria decorre, principalmente, da compressão do III nervo craniano (NC), nervo oculomotor, responsável pela miose, ou seja, contração da pupila. Esse quadro é devido principalmente pela herniação do *uncus*, o que leva a este achado. Em pacientes conscientes, sem piora neurológica, as lesões diretas da órbita como causa da anisocoria (por lesão direta do II NC) se sobrepõem. Lesões de outros NCs podem estar associadas, como o I, se lesão da lâmina crivosa (geralmente nos traumas da região posterior do crânio); III, IV e VI, se lesões de órbita; e VII e VIII NC, se acometimento da mastoide. A lesão de NC mais comum é do nervo olfatório (I), seguido do nervo facial (VII). Outros achados no exame físico podem ser identificados tais como: o sinal do guaxinim (equimose periorbital bilateral, remetendo a uma possível fratura do assoalho anterior do crânio), sinal de Battle (equimose retroauricular, remetendo a uma possível

fratura da região mastoidea), fístulas liquóricas (oto e rinoliquorreia) e hemotímpano[4].

Examinar o couro cabeludo em busca de lacerações e sinais de fratura, como desníveis ósseos, exposição de massa encefálica e grandes hematomas subgaleais, também é fundamental. Lacerações com hemorragias de couro cabeludo sem fraturas evidentes, se negligenciadas, podem levar a um quadro de perda sanguínea expressivo. Além disso, auxiliar na graduação da gravidade do TCE, pois traumas com fratura exposta e desnivelamento do crânio apresentam maior grau de mortalidade. Excluídas lesões em outros sistemas ou trauma raquimedular (TRM), os déficits motores podem representar graves lesões ao parênquima e/ou hematomas[4,5].

Nos casos de hipertensão intracraniana não tratada, pode ser encontrada a tríade de Cushing (em fase tardia), a qual é caracterizada por alteração do padrão respiratório, bradicardia e hipertensão arterial. Crises convulsivas podem se manifestar no decorrer da evolução de lesões que comprometam o córtex cerebral, mas também podem aparecer tardiamente como sequelas de lesões ou de procedimentos neurocirúrgicos[4,5].

| Variáveis | | Escore |
|---|---|---|
| **Resposta ocular** | Espontânea | 4 |
| | Ao estímulo verbal | 3 |
| | Ao estímulo doloroso | 2 |
| | Ausente | 1 |
| **Resposta verbal** | Orientado | 5 |
| | Confuso | 4 |
| | Palavras inapropriadas | 3 |
| | Sons incompreensíveis | 2 |
| | Ausente | 1 |
| **Resposta motora** | Obedece a comando | 6 |
| | Localiza estímulo doloroso | 5 |
| | Retirada ao estímulo doloroso | 4 |
| | Decorticação (flexão anormal) | 3 |
| | Descerebração (extensão anormal) | 2 |
| | Ausente | 1 |

Tabela 1: Escala de coma de Glasgow (ECG).

Fonte: Adaptado de Andrade *et al.*, 2015[4].

| Escore na ECG | Gravidade do TCE |
|---|---|
| 13-15 | TCE Leve |
| 9-12 | TCE Moderado |
| <9 | TCE Grave |

Tabela 2: ECG x Gravidade do TCE.

Fonte: Adaptado de Andrade *et al.*, 2015[4].

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de TCE é baseado a partir da história de trauma refletindo na diminuição da função cerebral[4]. Gradua-se a diminuição, primariamente, a partir da anamnese e do exame físico.

Na anamnese, deve-se focar na idade do paciente, nos relatos de vômitos ou crises convulsivas, nas alterações de consciência e no mecanismo de trauma[7].

No exame físico, o primeiro ponto a ser abordado, em geral de forma concomitante com a anamnese, é a ECG, que irá fornecer a principal classificação de gravidade para estes pacientes. Cabe salientar que a classificação de gravidade não leva em conta a recente mudança da ECG, que considera a reatividade pupilar em seu escore geral[4].

Com o breve exame clínico e condutas de estabilização do paciente, deve-se seguir para realização de exames complementares, sendo a tomografia computadorizada (TC), sem contraste, o principal deles. Contudo, o uso indiscriminado da TC apresenta péssimo custo benefício, uma vez que apenas 1% dos pacientes com TCE irão precisar de intervenção neurocirúrgica[7].

Assim, surgiram diversos critérios para determinar a necessidade de realização de TC. Nos pacientes com ECG abaixo de 15, todos devem realizar TC de crânio. Em pacientes com TCE leve e ECG = 15, somente devem fazer TC quando na presença de fatores de risco (Tabela 3). Já os pacientes que não apresentarem nenhum desses critérios são considerados com TCE leve de baixo risco, sendo recomendada a TC apenas se os

sintomas persistirem ou se o raio-X de crânio sugerir fratura[8].

| Achados |
|---|
| Mecanismo de trauma de alta energia |
| Crise convulsiva |
| Sinal de fratura de base |
| Déficit neurológico focal |
| 2 ou + episódios de vômitos |
| Idade ≥ 60 anos |
| Traumatismo penetrante |
| Lesões faciais e/ou de couro cabeludo extensas |
| Coagulopatias/Uso de anti-plaquetários ou anticoagulantes |

Tabela 3: Indicações de TC no TCE leve.

Fonte: Adaptado de Paiva *et al.*, 2010[3].

Prosseguindo para a TC, será feita a classificação tomográfica dos pacientes, baseando-se nas escalas de Marshall e Rotterdam. No Brasil, a escala de Marshall é utilizada principalmente para definição da conduta a ser tomada em caso de lesão difusa[9]. O escore de Rotterdam, entretanto, apresenta melhor associação com o prognóstico[10].

## EXAMES LABORATORIAIS

Na admissão do doente vítima de TCE, a avaliação da glicemia capilar é fundamental. Se o paciente apresentar história de uso de medicamentos que podem causar distúrbio de coagulação, recomenda-se solicitar o coagulograma e a contagem de plaquetas. Nos pacientes graves, o hemograma, as plaquetas, sódio, potássio, glicemia e o coagulograma devem ser solicitados de rotina.

| Classificação | Definição |
|---|---|
| I | Sem alteração visível |
| II | Cisternas presentes com desvio da linha média (DLM) 0-5mm e/ou lesão densas;<br>Sem lesão > 25 $cm^3$ de alta ou mista densidade;<br>Fragmentos ósseos e corpos estranhos |
| III | Cisternas comprimidas ou ausentes com DLM 0-5mm;<br>Sem lesão > 25 $cm^3$ de alta ou mista densidade |
| IV | DLM > 5 mm;<br>Sem lesão > 25 $cm^3$ de alta ou mista densidade |
| V | Qualquer lesão cirurgicamente removida |
| VI | Lesão > 25 $cm^3$ não removida cirurgicamente |

Tabela 4: Classificação Tomográfica de Marshall.

Fonte: Adaptado de Andrade *et al.*, 2015[4].

| Achados | Escore | Definição |
|---|---|---|
| Cisterna basal | 0 | Normal |
| | 1 | Comprimida |
| | 2 | Ausente |
| Desvio de linha media | 0 | ≤5mm |
| | 1 | >5mm |
| Hematoma epidural | 1 | Ausente |
| | 0 | Presente |
| Hemorragia subaracnoidea / Hemorragia intraventricular | 0 | Ausente |
| | 1 | Presente |

Tabela 5: Classificação Tomográfica de Rotterdam.

Fonte: Adaptado de Andrade *et al.*, 2015[4].

## CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO MECANISMO DE TRAUMA

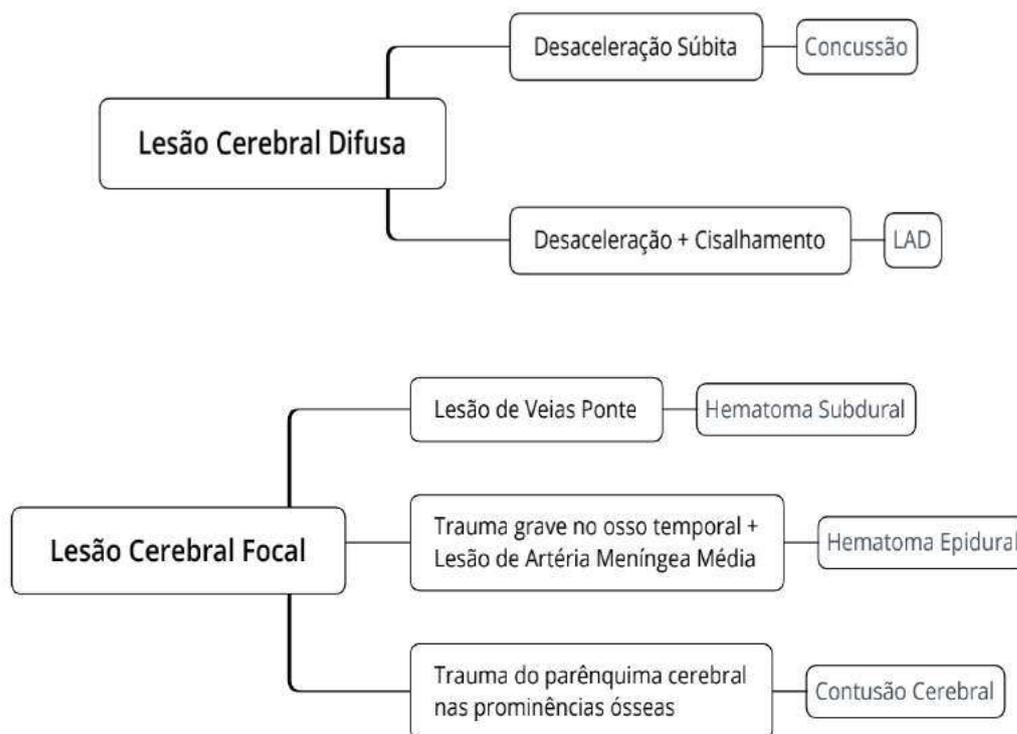



Figura 1 – Classificação e mecanismo de trauma.

Fonte: Os autores, 2021.

As lesões no TCE podem ser classificadas em difusas e focais. As lesões difusas são geralmente causadas por mecanismo angular ou rotacional, como exemplo, as lesões axoniais difusas (LAD). Também são consideradas difusas as concussões cerebrais[5]. As lesões focais podem ser causadas por mecanismo de força linear, como ocorre nas acelerações e desacelerações e traumas diretos. São consideradas lesões focais a contusão, os hematomas e fraturas, que podem ser classificadas ainda em abertas, quando existe comunicação com meio externo, ou fechadas.

## PRINCIPAIS LESÕES INTRACRANIANAS

De acordo com os aspectos tomográficos é possível fazer o diagnóstico das principais lesões intracranianas, abordadas a seguir.

### Fratura de crânio

A fratura de crânio, muito incidente, é na maioria das vezes facilmente observada na TC, podendo ser linear ou com afundamento, fechadas ou abertas. Estão associadas a todas as lesões descritas posteriormente, além de pneumocrânio (Figura 2).

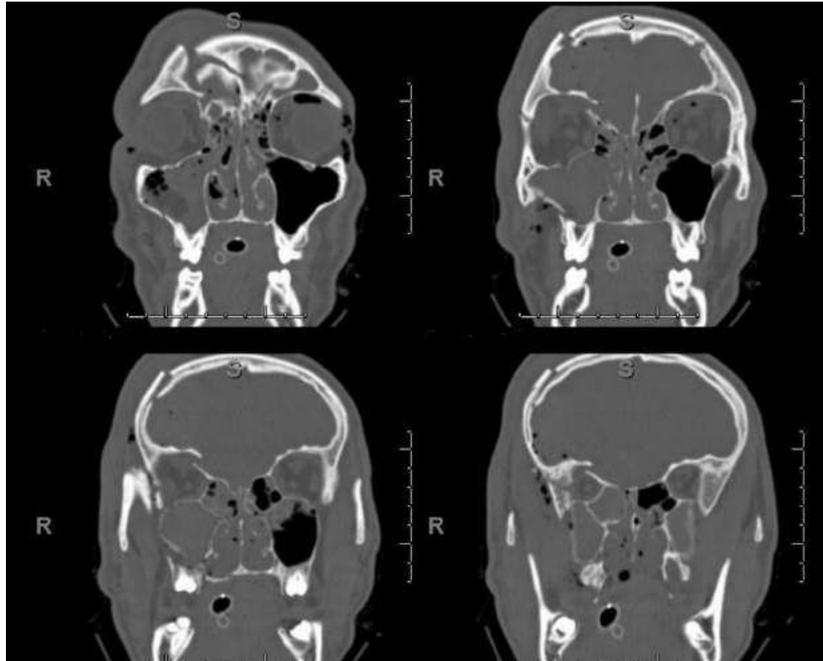



Figura 2: Cortes coronais de TC de crânio evidenciando fratura de osso frontal à direita de teto da órbita direita.

Fonte: Arquivo pessoal Dr. Robson Amorim.

## Hematoma subdural

A magnitude do impacto do traumatismo craniano que causa o hematoma subdural agudo (HSDA) é geralmente maior do que nos hematomas epidurais, o que traz maior gravidade a esta lesão. Suas causas são: sangramento de uma laceração cortical (geralmente frontal ou temporal) ou originário de lesão de veias em ponte presentes próximo à linha mediana, durante o movimento de aceleração-desaceleração, sem necessariamente haver traumatismo craniano direto.

Seu aspecto na TC de crânio é de um crescente (lente côncavo-convexa), hiperdenso adjacente à tábua óssea interna (Figura 3). É mais frequentemente encontrado na convexidade cerebral, mas também pode ser inter-hemisférico, junto ao tentório ou na fossa posterior.

O hematoma subdural crônico (HSDC) ocorre em idosos com história de TCE leve (quadro neurológico geralmente apresentado após 3 a 6 semanas do impacto inicial). No entanto, em uma menor porcentagem não se identifica qualquer traumatismo prévio. Alguns fatores de risco podem ser citados: alcoolismo crônico, convulsões repetidas, hiperdrenagem de derivações liquóricas, presença de coagulopatias (incluindo anticoagulação terapêutica) e antiagregação plaquetária. Essas lesões podem ser bilaterais em torno de 25% dos casos. Iniciam-se, provavelmente, como hematomas subdurais agudos pequenos; em alguns dias há migração de fibroblastos formando uma cápsula densamente neovascularizada, que pode originar novos sangramentos e consequente aumento de seu volume, com piora do quadro neurológico.

Sua apresentação clínica pode ser desde apenas cefaleia e discreta confusão mental, até alterações de consciência, coma, déficit neurológico grave e crises epilépticas. Sua aparência na TC é de uma lente côncavo-convexa. Pode variar desde discreta hiperatenuação, isoatenuação ou a forma mais comum com hipoatenuação. Não raramente é negligenciada, pois pode confundir-se com o parênquima cerebral. Nesses casos, sinais indiretos como apagamento de sulcos e cisternas e desvios de estruturas de linha mediana podem sugerir a presença de uma lesão com estas características. Há impregnação, por contraste iodado endovenoso,

nas lâminas da cápsula organizada pela rica vascularização, ou seja, quando há dúvida diagnóstica, este artifício deve ser utilizado. O que se vê na TC é um realce periférico sendo mantido o centro hipoatenuante.

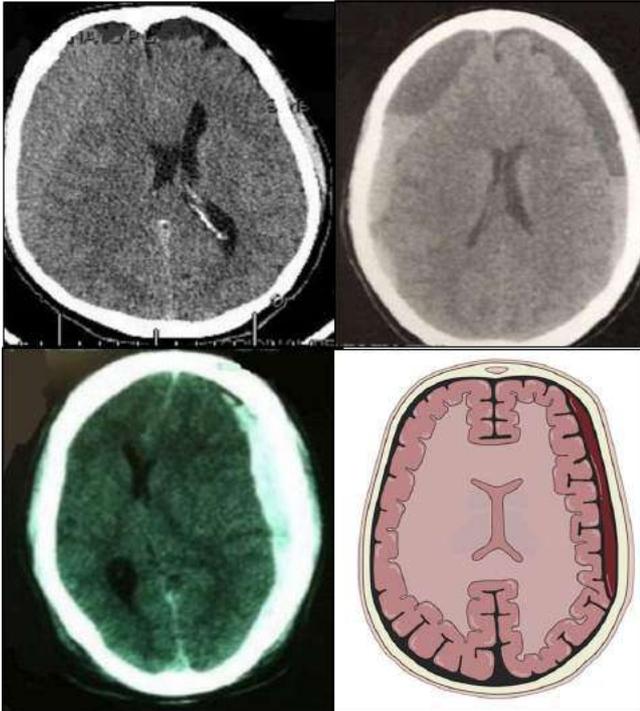



Figura 3: Cortes axiais de TC de crânio evidenciando diferentes tipos de hematoma subdural. A. TC de crânio com HSDC de característica isoatenuante, B. TC de crânio evidenciando HSDC bilateralmente e com densidade mista. Essas últimas características são particularidades do HSDC, que pode apresentar-se ainda hipoatenuante. C. TC de crânio evidenciando um HSDA, com características hiperatenuantes e aspecto côncavo-convexo. Observe que há desvio das estruturas da linha mediana. D – Desenho esquemático de um HSD.

HSDC: Hematoma subdural crônico; HSDA: Hematoma subdural agudo.

Fonte: Imagens radiológicas. Arquivo pessoal Dr Robson Amorim. Imagem esquemática: autoria. Bruna Dutra.

## Hematoma epidural

A apresentação clássica deste tipo de hematoma inicia-se com história de traumatismo craniano com breve perda de consciência, no momento do traumatismo, seguido de um período de vigília, configurando um intervalo lúcido de algumas horas; depois, novo rebaixamento de consciência, por vezes, progredindo rapidamente para o coma, hemiparesia contralateral e dilatação pupilar ipsilateral. Consiste em causa de hipertensão intracraniana rapidamente progressiva, lesão neurológica por isquemia cerebral global e síndromes de herniação cerebral. Esta situação é de grande urgência e, se diâmetro superior 1 cm, tem indicação cirúrgica imediata, pois a lesão neurológica é proporcional ao tempo de isquemia cerebral pela presença do hematoma ocupando espaço no compartimento intracraniano. Há uma relação inversa do bom prognóstico com o tempo que se leva para estes pacientes serem levados à cirurgia.

Na maioria dos casos, o hematoma epidural tem aparência hiperdensa em forma de lente biconvexa na TC de crânio (Figura 4). Pode raramente ter aparência hipo ou isodensa se houver lesão dural com saída de líquor para o espaço epidural ou anemia profunda. Está relacionado, na maioria dos casos, à lesão de artérias durais justapostas à tábua óssea interna pela fratura adjacente, mais comumente, a artéria meningea média. Nesses casos, a expansão do hematoma pode ser rapidamente progressiva e por isso a indicação cirúrgica é mandatória e urgente. No entanto, o hematoma epidural também pode ser originado do sangramento diploico de uma fratura com disjunção ou sangramento de um dos seios venosos intracranianos. Nesses casos, a progressão do hematoma geralmente é mais lenta. O tratamento, na maioria dos casos, é cirúrgico mesmo que o seu volume não seja crítico no momento do diagnóstico. Não raro, o hematoma visualizado no intraoperatório é mais volumoso do que a TC pré-operatória mostrava, indicando haver uma progressão sensível no volume ao longo do tempo; isto faz com que a espera para o tratamento cirúrgico seja muito deletéria ao paciente.

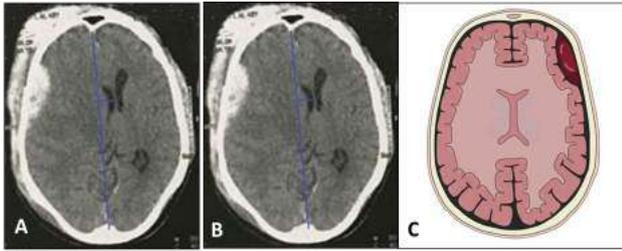



Figura 4: A e B. Cortes axiais de TC de Crânio evidenciando HED lesões hiperatenuantes biconvexas. Observe que a localização do hematoma tanto na primeira quanto na segunda imagem favorece a interpretação de lesão da artéria meníngea média. C. Representação esquemática de HED frontal. HED: Hematoma epidural.

Fonte: Imagens radiológicas. Arquivo pessoal Dr Robson Amorim. Imagem esquemática: autoria. Bruna Dutra.

## Contusão cerebral

As contusões cerebrais são as lesões parenquimatosas mais comuns nos traumatismos cranioencefálicos. São produtos do choque do tecido cerebral contra proeminências cranianas internas durante os movimentos inerciais de aceleração e desaceleração. São mais frequentes na base e no polo dos lobos (frontal e temporal) pela presença de irregularidade de seu assoalho. No entanto, podem acometer qualquer região que esteja diametralmente oposta ao local do traumatismo direto no crânio. Tem componente de hemorragia, necrose, isquemia e edema. O aspecto destas lesões à TC é heterogêneo, com áreas de hiperdensidade (hemorragia) juntamente com áreas de hipodensidade (necrose/isquemia). Este aspecto pode variar bastante, ou seja, pode haver lesões com predominância de hipodensidade e outras com maior hiperdensidade. Há também área hipodensa em torno da lesão que corresponde ao edema perilesional e tende a aumentar com a evolução dos dias, contribuindo com o efeito de massa tardio (Figura 5).

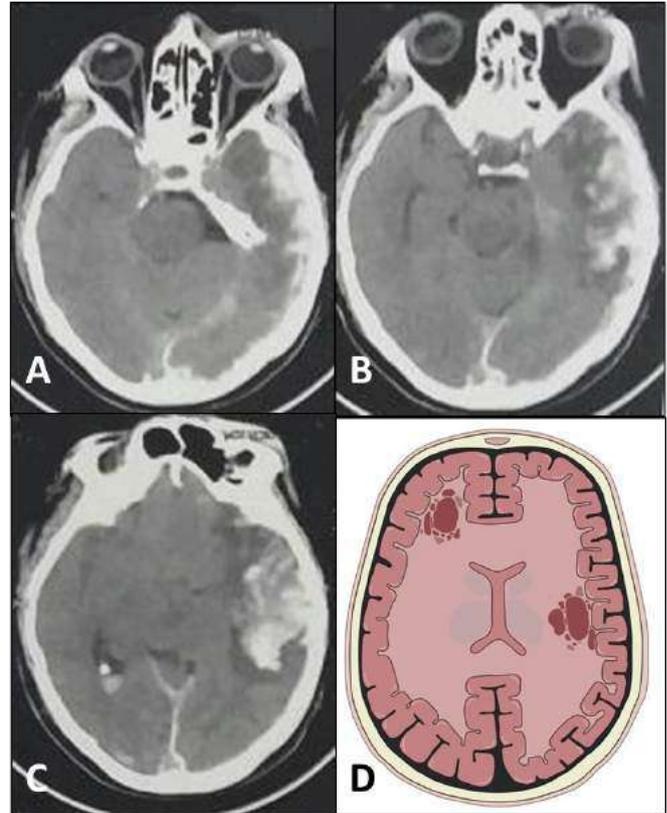



Figura 5: A, B, C. Cortes axiais de TC de crânio evidenciando contusão cerebral temporal E, caracterizada por áreas de hiperatenuação, caracterizando a hemorragia, rodeadas de parênquima e áreas de hipoatenuação, caracterizando o edema secundário. D. Representação esquemática da contusão cerebral.

Fonte: Imagens radiológicas. Arquivo pessoal Dr Robson Amorim. Imagem esquemática: autoria, Bruna Dutra.

## Lesão axonial difusa

A lesão axonial difusa (LAD) é causada por mecanismos rotacionais, gerando estiramento do axônio (Figura 6). Embora esteja presente em algum grau na maioria dos traumas em que há perda de consciência, é especialmente considerada no paciente com TCE grave com perda de consciência por mais de 6h (após exclusão de causas isquêmicas ou expansivas). Por ter um mecanismo de lesão microscópico, os achados radiológicos não são comumente observados. A RM é importante (após a fase aguda) para determinar o prognóstico do paciente, uma vez que tais achados na TC têm baixa sensibilidade e não apresentam valor prognóstico[12].

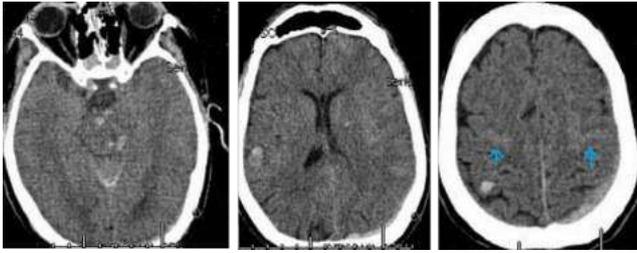



Figura 6: A, B, C. Cortes axiais de TC de crânio evidenciando LAD. Note as pequenas áreas hiperatenuantes, geradas pela hemorragia secundária ao trauma. São mais frequentes na transição cortiço-subcortical, no tronco encefálico e no corpo caloso. A. presentes no tronco encefálico e nas seguintes na transição cortico-subcortical. C. apresentada pelas setas azuis, há ainda hemorragia subaracnoidea traumática.

Fonte: Arquivo pessoal Dr Robson Amorim.

## Ferimento por arma de fogo

Na atualidade, pela crescente violência urbana, os ferimentos por projétil de arma de fogo estão cada vez mais frequentes. A gravidade das lesões é variável e depende da energia transmitida do projétil ao parênquima cerebral e do trajeto que o projétil assume uma vez na cavidade craniana. Fragmentos ósseos deslocados, também podem comportar-se como pequenos projéteis e lesar o parênquima, pois são frequentemente encontrados dentro do parênquima cerebral ou cavidade ventricular (Figura 7). O mecanismo de lesão mais importante é a cavitação temporária causada pela passagem rápida do projétil deslocando e cisalhando as fibras e vasos sanguíneos. As lesões mais graves são originadas nos impactos perpendiculares à tangente do crânio, nos quais a transferência de energia é máxima, frequentemente sendo transfixante. O envolvimento de estruturas vasculares pode adicionar gravidade à lesão neurológica, causando hemorragias ou mesmo isquemia por oclusão de vasos.

O edema cerebral pode ser desencadeado, principalmente em impactos de alta energia com aumento rápido da pressão intracraniana e deterioração neurológica importante, sendo assim necessárias medidas clínicas, controle hemodinâmico e procedimentos cirúrgicos para controle da pressão intracraniana.

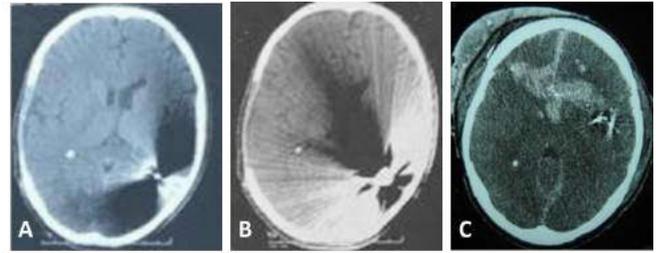



Figura 7: Cortes axiais de TC de crânio evidenciando FAF. A, B. Note os projéteis alojados na junção parieto-occipital esquerda, produzindo efeito cavitário, sem transfixação da linha mediana. C. FAF transfixante, evidenciando ainda o efeito de passagem e lesão de estruturas adjacentes.

Fonte: Arquivo pessoal Dr Robson Amorim.

## Medição de pressão intracraniana

A pressão intracraniana (PIC) pode ser descrita como a função do volume e da complacência de cada um dos componentes intracranianos[17]. O valor da pressão intracraniana (PIC) normal de repouso no adulto é de 0 a 15 mmHg. Na criança com fontanela aberta, a PIC normal é de 0 a 3 mmHg. PIC elevada pode ser resultado de diversos mecanismos envolvendo os 3 componentes da cavidade intracraniana (tecido cerebral, sangue e líquido cerebroespinal), ou inclusão de um quarto componente, como hemorragia, massa tumoral ou edema cerebral[18]. Valores persistentes de PIC > 20 mmHg são considerados anormais. Se os valores se encontram entre 20 e 40 mmHg, indicam hipertensão intracraniana (HIC) moderada. PIC > 40 mmHg representa HIC grave com risco de morte. O TCE que apresenta níveis de HIC mantidos acima de 60 mmHg é quase sempre fatal, apresentando disfunção elétrica cerebral e o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) alterado quando a HIC atinge níveis maiores que 40 mmHg. O limite de 20 mmHg é o mais amplamente aceito para que o tratamento da HIC seja iniciado no paciente com TCE.

Os métodos de medição da pressão intracraniana podem ser divididos em invasivos e não invasivos. Os métodos invasivos podem contar com diversos sítios anatômicos e técnicas associadas: intraventricular, epidural, subdural, subaracnoideo e intraparenquimal[14]. Dentre os métodos invasivos,

o dreno ventricular externo (DVE) é considerado padrão-ouro, não apenas por sua acurácia, mas também servindo de proposta terapêutica através da drenagem de líquido cerebroespinal. Esse método permite o monitoramento conforme a pressão no cateter se equilibra com a pressão intraventricular. Essa pressão é transmitida para um tubo externo com solução salina, por meio de um transdutor com manômetro, a partir do qual é feita a medição da pressão[15]. Outros métodos invasivos contam com microtransdutores instalados em diferentes regiões cerebrais, todavia são pouco acessíveis.

Já os métodos não-invasivos demonstram, de forma indireta, alterações na PIC, adotados geralmente quando não há cateteres disponíveis para monitoração da PIC de forma invasiva. Alguns exames podem revelar essas alterações, como a tomografia de crânio, evidenciando desvio de linha média ou apagamento de sulcos e cisternas de base[18]; Doppler transcraniano, revelando aumento do índice de pulsatilidade; e ultrassonografia da bainha do nervo óptico, evidenciando valores progressivamente elevados.[14] Para entender como funciona o Doppler transcraniano, deve-se considerar que o aumento da PIC pode afetar o FSC nos principais vasos cerebrais que possuem paredes compatíveis. Esses vasos estão sujeitos à pressão externa (PIC) e interna representada pela pressão arterial (PA). Durante a PIC elevada, pode-se observar mudanças na velocidade do FSC no Doppler transcraniano, tais como: fluxo sanguíneo cerebral diastólico, onda de pico e maiores índices de pulsatilidade durante a PIC alta, mas, também, hipotensão arterial e hipocapnia[22-25] . As desvantagens estão relacionadas por ser um exame operador-dependente e fornecer informações pontuais, se não houver um dispositivo acoplado na cabeça que permita aferição contínua. A ultrassonografia da bainha do nervo óptico é, também, considerada método não-invasivo de avaliação da PIC, por meio da mensuração do diâmetro da bainha, que encontra-se aumentada nos casos de elevação da PIC. Os métodos baseados em imagem (TC e RM) utilizam como parâmetro o desvio de estruturas anatômicas ou apagamento de sulcos e cisternas, que podem corresponder a um aumento na PIC.

## CONDUTA

### Fratura de crânio

A fratura de crânio na convexidade sem desnivelamento de tábua óssea não requer tratamento cirúrgico. No entanto, podem originar fístula liquórica por lesão de dura-máter subjacente. Nesses casos, quando não há solução de continuidade com o meio externo, geralmente evoluem para resolução espontânea. Em crianças, esse tipo de fratura pode se manifestar como as chamadas fraturas em crescimento, nas quais, a falha óssea é mantida por reabsorção de tecido ósseo nas bordas da fratura. Estas necessitam de tratamento cirúrgico com correção da falha óssea e da dura-máter.

As fraturas de crânio com desnivelamento de tábua óssea devem ser analisadas mais cuidadosamente. Em fraturas cujo desnivelamento excede a espessura da tábua óssea ou nos casos de fraturas abertas, a correção cirúrgica é a mais indicada. Quando o desnivelamento ósseo é claramente maior do que a espessura da tábua óssea, ou há fragmentos cominutivos no parênquima, a probabilidade de haver lesão dural é muito grande. Nesta circunstância, associada à lesão de pele suprajacente, torna-se caso de urgência e deve ser encaminhado para correção cirúrgica em menos de 6h para evitar infecção secundária. A introdução de antibióticos profiláticos é controversa. O intuito deste tratamento é limpeza cirúrgica, remoção de hematomas e corpos estranhos, hemostasia e correção na dura-máter e do crânio fraturado[19].

### Fratura na base de crânio

Raramente é vista com clareza nas radiografias simples de crânio. No entanto, a TC de crânio com janela óssea tem alta sensibilidade para este tipo de fratura. Estas fraturas comumente estão associadas a pneumoencéfalo e/ou fístula liquórica.

As manifestações clínicas incluem: fístula liquórica nasal ou auricular, hemotímpano, equimoses mastoideas, equimoses periorbitárias (sinal do guaxinim), lesão do nervo facial ou auditivo, lesão do nervo olfatório por fratura e arrancamento deste na lâmina cribiforme, lesão do nervo óptico no canal óptico e lesão do nervo abducente em fraturas que envolvem o *clivus*.

Em geral, a maioria das fraturas de base de crânio não requer tratamento cirúrgico, mesmo quando associadas a fístula liquórica. Devemos estar atentos pois, na presença de sinais que indiquem este diagnóstico, a sonda gástrica deve ser introduzida pela cavidade oral (orogástrica) devido o risco de lesão na base do lobo frontal via lâmina cribiforme fraturada. Alguns casos não têm resolução espontânea e necessitam de outro tipo de tratamento. Há várias opções que são utilizadas em ordem de necessidade, iniciando por punções lombares diárias repetidas, com o intuito de se promover um regime de hipotensão liquórica. De uma forma mais incisiva a derivação lombar externa pode ser utilizada nos casos que não obtiveram êxito com as punções repetidas. Esta deve ser sempre realizada em ambiente asséptico, pois o cateter é inserido no espaço liquórico. A drenagem do líquor deve ser sempre feita para um sistema estéril e fechado. A drenagem liquórica contínua pode ocasionar sintomas de hipotensão liquórica, como cefaleia de posição ortostática e sentada. Este tipo de cefaleia dificilmente responde a analgésicos, mas melhora com a menor drenagem de líquor, com elevação da bolsa de drenagem ao nível do ombro. As fístulas nasais que têm alto débito liquórico, mais frequentemente, necessitam de tratamento cirúrgico.

## Pneumencéfalo

Também conhecido como aerocele ou pneumatocele craniana. O ar pode ocupar vários compartimentos intracranianos: epidural, subdural, intraparenquimatoso ou intraventricular. Pode estar associado a cefaleia, convulsões, tontura, ou sonolência quando tem caráter hipertensivo. Os pneumoencéfalos não hipertensivos devem ser acompanhados com observação neurológica rigorosa e com TCs seriadas, raramente precisam ser abordados cirurgicamente. O pneumoencéfalo hipertensivo é menos comum, geralmente está associado à fístula liquórica de alto débito e mecanismo de válvula, ou seja, há entrada de ar e saída de líquor formando um ambiente com pressão positiva no compartimento intracraniano. Essa condição deve ser considerada de urgência e tratada de forma invasiva com abordagem cirúrgica e correção do mecanismo de válvula.

## Hematoma epidural

Um hematoma epidural maior que 30 $cm^3$ deve ser removido cirurgicamente, independentemente da pontuação da ECG do paciente. Um HED menor que 30 $cm^3$ e com menos de 15 mm de espessura e com menos de 5 mm de desvio da linha média em pacientes com uma pontuação de ECG maior que 8 sem déficit focal pode ser tratado de forma não cirúrgica com TC e observação neurológica rigorosa (BTF). A cirurgia consiste em programar a craniotomia para que seja suprajacente ao hematoma, retirada do hematoma, hemostasia da fonte de sangramento (óssea, arterial ou venosa) e ancoramento dural na tábua óssea interna.

## Hematoma subdural agudo

Os HSDA laminares (espessura $< 0,5$ cm) com desvio das estruturas da linha mediana (DLM) $< 5$ mm, volume $< 30$ $cm^3$ (quando supratentoriais), ou 16 $cm^3$ (quando infratentoriais) e cisternas basais patentes podem ter conduta conservadora. Quando localizados na fossa média ou posterior, em pacientes com 14 ou 15 pontos na ECG que piorem clinicamente (queda de dois pontos na ECG) ou TC revelando aumento de volume devem ser submetidos à cirurgia, principalmente se associado à tumefação cerebral hemisférica. O tratamento cirúrgico imediato é obrigatório em casos de rebaixamento de consciência. A craniotomia deve ser ampla para facilitar a remoção do coágulo e controlar pontos de hemorragia que se aproximem da linha mediana.

Deve-se sempre considerar a monitoração da PIC no mesmo ato cirúrgico, pois pode haver inchaço cerebral após a reperfusão do hemisfério antes adjacente à lesão. Em alguns casos, procede-se a craniectomia descompressiva, que é a remoção do tecido ósseo para permitir a expansão cerebral que por ventura pode ocorrer. Neste contexto, muitos serviços no Brasil utilizam o "índice de Zumkeller" para definição se haverá reposição ou não do retalho ósseo. Quando o DLM é superior à espessura do hematoma, pressupõe-se inchaço cerebral associado ("índice de Zumkeller positivo"). Nestes casos, não há reposição do retalho ósseo (craniectomia descompressiva primária). Ressalta-se que a craniectomia deve sempre ser maior ou igual a 15 cm no diâmetro posterior e maior ou igual a 12 cm na altura, tendo-se o cuidado de realizar a craniotomia no porção mais cranial, 3 cm lateral a sutura sagital superior[20].

## Hematoma subdural crônico

O seu tratamento é cirúrgico, pois há risco de aumento de volume e piora neurológica. Consiste em uma ou mais trepanações dirigidas às áreas de maior volume do hematoma, drenagem de seu conteúdo, que é geralmente de característica "petroleosa", lavagem intensiva com soro fisiológico, marsupialização da cavidade subdural e colocação de dreno no espaço subdural por 24 a 72h. A colocação de dreno no espaço subdural está associada a redução do risco de recidiva e deve ser realizado sempre que possível. Quando demonstra heterogeneidade com imagem que sugiram agudizações recentes, isto é, novos sangramentos, deve-se optar por craniotomia que oferece acesso mais amplo e permite retirada de todo o coágulo e das septações.

## Contusão cerebral

Podem comportar-se de forma evolutiva com aumento do efeito expansivo, por sangramento ou aumento da área de edema. Por isso os pacientes com contusões cerebrais, quando não operados nas primeiras horas, devem ser observados por vários dias, com necessidade de serem feitas TCs de controle (a primeira TC de controle deverá ser feita dentro de 24h do trauma, especialmente em doentes com história de coagulopatia). Por volta do terceiro ao quinto dia de evolução, geralmente as contusões atingem o pico de edema lesional estabilizando seu efeito de massa. Quando presentes nos lobos temporais, principalmente em seus polos, são de maior risco, pois podem desencadear facilmente a síndrome de herniação uncal. Nesses casos, quando há aumento do volume nos polos temporais, o *uncus* é deslocado medialmente e comprime o mesencéfalo juntamente com o nervo oculomotor (III NC), originando midríase ipsilateral e hemiparesia ou mesmo postura em extensão contralateral. Portanto, contusões temporais são mais frequentemente operadas que contusões frontopolares ou occipitais. No entanto, quando atingem volumes que exerçam efeito expansivo importante, devem ser encaminhadas para tratamento cirúrgico. A cirurgia consiste em craniotomia e retirada do hematoma e tecido desvitalizado. As lacerações corticais são lesões semelhantes às contusões, no entanto, apresentam mecanismo de trauma diverso. Quando o traumatismo veicula alta energia transferida ao crânio, há lesão óssea, dural e cortical direta. Frequentemente, dão origem a outras lesões como hematomas subdurais por extravasamento de sangue da laceração. A gravidade é variável, mas tendem a serem operadas após a admissão hospitalar quando associadas a fraturas abertas ou HSDA. É comum se observar a realização de craniectomias descompressivas após a drenagem do hematoma. Entretanto, esta deve ser reservada apenas se a contuão cerebral estiver associada a hematoma subdural e mecanismo de alta energia cinética. Em idosos, por exemplo, podem ocorrer hematomas contusionais devido a quedas de altura, craniotomias pequenas e retirada do hematoma por pequena corticectomia é suficiente[21].

## Lesão penetrante por projétil de arma de fogo

Os pacientes sem resposta motora ou

pupilar na ausência de choque hemodinâmico, muito provavelmente não se beneficiam de uma craniotomia. A indicação cirúrgica deve levar em conta o estado neurológico, assim como o resultado cirúrgico e prognóstico. Como medidas locais, o sangramento do couro cabeludo deve ser controlado com enfaixamento ou rápida sutura, antes mesmo de encaminhamento do paciente à unidade radiológica. Como métodos diagnósticos, a radiografia de crânio simples em incidências anteroposterior e perfil, fornecem a posição espacial do projétil e mostram prováveis fraturas e deslocamentos dos fragmentos ósseos. A realização de TC de crânio é indispensável, pois o trajeto pode ser visibilizado com clareza, assim como lesões associadas. Ocasionalmente, a angiotomografia ou a angiografia cerebral é indicada na suspeita de lesão vascular direta, em casos de hemorragia aguda ou tardia ou se a trajetória do projétil estiver próxima aos grandes vasos intracranianos ou do pescoço.

O intuito inicial do tratamento cirúrgico é a retirada de tecido desvitalizado, remoção de hematomas, remoção do projétil quando facilmente acessível, assim como fragmentos ósseos, auxiliando o controle da pressão intracraniana. Após a limpeza e hemostasia dos tecidos, é importante que se proceda o fechamento dural hermético. Em geral, são necessários retalhos de periósteo, isolando a cavidade intradural do meio externo ou dos seios paranasais. A retirada do projétil nem sempre é realizada, pois a sua tentativa pode ocasionar lesões adicionais que frequentemente tomam localizações de difícil acesso, ou mesmo diametralmente opostas ao orifício de entrada. Devido o mecanismo grave destas lesões, pode indicar-se a craniectomia descompressiva primária além do controle local em ambientes onde não há disponibilidade de monitores para mensurar a pressão intracraniana[22].

## TRATAMENTO CLÍNICO DE HIC ASSOCIADO A TCE

A hipertensão intracraniana é uma condição frequentemente associada ao TCE e, quando presente, em períodos suficientemente prolongados, pode contribuir para piora do prognóstico neurológico destes pacientes. Há medidas clínicas que podem ser utilizadas para diminuir a PIC temporariamente, auxiliando no tratamento destes pacientes, no entanto não substituem o tratamento cirúrgico, pois a melhor e mais eficiente forma de tratar a hipertensão intracraniana é eliminar a causa primária da mesma. Isto é verdadeiro quando estamos diante de uma lesão passível de ser removida cirurgicamente, como hematomas intracranianos ou mesmo lesões tumorais. Entretanto, em muitas situações, não é possível tratar a causa primária, pois não é facilmente removível ou é difusamente intrínseca ao parênquima cerebral. Portanto, o tratamento da hipertensão intracraniana nestes casos, visa a paliar para que se minimize o dano tecidual cerebral ou mesmo no período que precede a cirurgia, em casos de extrema urgência.

Os objetivos destas medidas terapêuticas são:

- prevenir lesões secundárias ou agravamento das lesões já existentes;
- diagnosticar precocemente as alterações que podem causar as lesões secundárias;
- o tratamento da PIC acima de 22 mmHg é recomendado porque valores acima deste nível estão associados a aumento da mortalidade[25]; e
- uma combinação de valores da PIC, achados clínicos e de achados tomográficos pode ser usada para direcionar a conduta[25].

Prevenir e diagnosticar precocemente implica em monitorar o paciente, pois as alterações fisiológicas que podem ser detectadas através da monitoração antecedem as alterações clínicas. Estes pacientes devem ser mantidos em ambiente de terapia intensiva com equipe treinada para reconhecer os indícios de piora neurológica. O tratamento de pacientes com TCE grave usando informações do monitoramento de PIC é recomendado para reduzir a mortalidade intra-hospitalar e de 2 semanas após a lesão.[25]

## MEDIDAS GERAIS

As medidas clínicas para tratamento da PIC em UTI iniciam-se com medidas preventivas como: elevação no dorso do leito a 30 graus com o plano horizontal; manutenção do paciente em alinhamento neutro evitando flexões, extensões e movimentos laterais cervicocranianos > 15 graus; manutenção de vias aéreas pérvias e ventiladas para boa difusão de $O_2$ pulmonar. Recomendamos níveis de Hb > 10 mg/dl para se otimizar suporte de oxigênio adequado, evitando-se lesões secundárias. Deve-se, também, manter a euvolemia e os distúrbios hidroeletrolíticos corrigidos. A febre aumenta o metabolismo cerebral e a hiperglicemia relaciona-se com um pior prognóstico no TCE grave, portanto devem ser tratadas agressivamente. As crises convulsivas são evitadas por meio de profilaxia medicamentosa (fenitoína ou valproato), que deverá ser suspensa após 1 semana do evento agudo se não houver suspeita de crises. Lembrando que pacientes em coma podem estar apresentando crises epilépticas não-convulsivas. Portanto, o eletroencefalograma na UTI tem fundamental importância nesses casos.

### Sedação

Os pacientes neurológicos tratados em unidades de terapia intensiva têm frequentemente que ser mantidos em ventilação assistida, com tubo endotraqueal, por estarem com nível de consciência rebaixado e não conseguirem manter a permeabilidade das vias aéreas. No entanto, a presença do tubo é um incômodo muito grande podendo provocar agitação psicomotora. Pacientes agitados podem acidentalmente retirar de forma traumática sondas e cateteres e provocar lesões indesejáveis além de haver dificuldade de ventilação. Alguns anestésicos centrais têm a propriedade de reduzir a necessidade de $O_2$ do parênquima cerebral por desacelerar o metabolismo celular. A sedação tem a finalidade de facilitar a ventilação e reduzir a HIC que ocorre em virtude da agitação por aumento repetitivo da pressão intratorácica (Manobra de Valsalva). A associação mais comum na prática clínica é midazolam com fentanil. Dose de ataque: midazolam (IV, 7,5 a 15 mg, 1 a 2 min) + fentanil (3 mg/kg); dose de manutenção: midazolam (75 mg) + fentanil 50 ml (2,5 mg) diluído em SG (5%, 200 ml), ministrada a 5 a 15 ml/h.

### Barbitúricos

O efeito protetor dos barbitúricos nas lesões do sistema nervoso central foi estudado em vários grupos de pacientes, demonstrando-se que estas substâncias conferem uma maior tolerância do cérebro à anoxia e isquemia. O coma barbitúrico deve ser ajustado por meio de registro eletrencefalográfico até a ocorrência de supressão da atividade elétrica cerebral, devendo ser evitada a isoeletricidade durante a infusão.

Deve-se administrar tiopental. A partir da manutenção, deve-se ajustar a dose de acordo com o aparecimento de surto-supressão ao EEG. O traçado isoelétrico ao EEG no coma barbitúrico não é desejável, pois os pacientes podem evoluir com pior prognóstico.

Esta terapia pode levar a hipotensão, depressão cardíaca, hipotermia, pneumonia, hipoxemia, riscos estes que podem tornar sombria a evolução do tratamento da hipertensão intracraniana.

Não há estudos que demonstrem que exista evidente vantagem na evolução de pacientes tratados profilaticamente com barbitúricos ou em substituição ao tratamento básico inicial até hoje recomendado, entretanto, os barbitúricos efetivamente reduzem a PIC. Todos os pacientes, antes da indução do coma barbitúrico, devem ser avaliados rigorosamente do ponto de vista hemodinâmico, pois a hipotensão que pode ser induzida por esses agentes é mais deletéria do que os benefícios dos barbitúricos.[25]

### Hiperventilação controlada

O FSC depende diretamente da pressão de perfusão cerebral contra a resistência dos vasos cerebrais, que é dado pelo grau de constrição das arteríolas pré-capilares. O controle é mediado metabolicamente através da variação no pH

extracelular. Este controle químico de modulação do fluxo sanguíneo cerebral pode ser modificado pelo sistema tampão $HCO_3^-$, que é regulado pela ventilação pulmonar e, portanto, pode ser terapeuticamente manipulado por meio do controle da frequência respiratória revertida em alterações na $PCO_2$. A hiperventilação resulta em diminuição aguda da $PCO_2$ alterando o pH intersticial, pois o $CO_2$ equilibra-se rapidamente através da barreira hematoencefálica e como o íon $HCO_3^-$, requer de 12 a 72h para se equilibrar. Há uma proporção entre a diminuição do FSC de 4% para cada mmHg de $PCO_2$ até 25 mmHg. A hiperventilação profilática prolongada com pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial ($PaCO_2$) de 25 mm Hg ou menos não é recomendada.[25]

A acidose ou alcalose metabólica só tem efeito sobre o fluxo sanguíneo cerebral se estiverem acompanhadas de variações compensatórias da $PCO_2$, pois o íon $HCO_3^-$ não se difunde rapidamente para o líquido cerebral extracelular. Por outro lado, a hiperventilação pode levar a alterações cardiopulmonares secundárias ou ao aumento da pressão intratorácica decorrente da taquipneia. Estas alterações incluem diminuição do retorno venoso e do débito cardíaco, e elevação da pressão venosa central que influem diretamente na PIC.

A hiperventilação controlada produzindo hipocapnia é eficaz em curto prazo para reduzir a PIC por diminuição do FSC e do VSC. Consideramos que a principal aplicação da hiperventilação é no resgate de pacientes em vigência de herniação cerebral. Deve-se manter a $PCO_2$ em torno de 30 a 35 mmHg nesses casos. Há evidências de que a hiperventilação prolongada pode ser deletéria. Quando a $PaCO_2$ diminui, os vasos cerebrais se contraem até a ocorrência da vasoconstrição que é atingida com $PaCO_2$ de cerca de 20 mmHg. Se a $PaCO_2$ diminui abaixo de 25 mmHg, pode ocorrer isquemia. Atualmente, não se recomenda hiperventilação profilática.

## Drenagem do líquor

O volume liquórico participa com 10% do volume intracraniano total e, em situações em que a complacência cerebral está diminuída, a retirada de pequenas quantidades do conteúdo intracraniano pode aliviar a PIC de forma importante. Em pacientes que possuem cateterização ventricular como método de monitoração de PIC, a drenagem do líquor é um método efetivo e rápido para diminuir a PIC, podendo ser de grande valia em situações de emergência como adjuvante no controle de HIC. O uso de drenagem do LCR para diminuir a PIC em pacientes com GCS < 6 durante as primeiras 12h após a lesão pode ser considerado. A sua limitação reporta-se a situações, nas quais há uma dificuldade de punção ventricular como em ventrículos colabados por inchaço cerebral ou desvios de estruturas de linha mediana.[25]

## Anticonvulsivantes

Crises convulsivas podem aumentar a PIC, pois provocam contrações musculares involuntárias repetitivas de grandes grupamentos musculares, incluindo a musculatura respiratória e abdominal que fazem aumentar a pressão intratorácica e, por consequência, diminuem o retorno venoso encefálico. Convulsões aumentam de forma repentina o consumo de $O_2$ pelas despolarizações celulares repetidas, a acidose tecidual, produção de $CO_2$ (que, por consequência, provoca vasodilatação arteriolar aumentando a PIC). Em situações limítrofes de complacência, uma crise pode descompensar a HIC e ser fatal.

O valor do uso profilático de anticonvulsivantes em pacientes com lesões pós-traumáticas não está bem definido. No entanto, pacientes que possuem lesões que aumentem o risco de convulsões devem receber anticonvulsivantes por curto período de tempo, principalmente na fase aguda da doença, como tumores ou hemorragias corticais. Durante o tratamento da hipertensão intracraniana, particularmente, as convulsões podem ser

mascaradas em pacientes inconscientes, curarizados ou sedados. Por essa razão, alguns autores preferem utilizar sistematicamente anticonvulsivantes e, em casos selecionados, monitorar com EEG.

O uso profilático de fenitoína ou valproato não é recomendado para prevenir convulsões pós-traumáticas (CPT) tardias. A fenitoína é recomendada para diminuir a incidência de CPT precoce (dentro de 7 dias após a lesão), quando o benefício geral supera as complicações associadas a tal tratamento. No entanto, o CPT precoce não foi associado a piores resultados. No momento, não há evidências suficientes para recomendar o levetiracetam ao invés da fenitoína com relação à eficácia na prevenção de convulsões pós-traumáticas precoces e toxicidade[25].

## Terapêutica osmótica

Os agentes osmóticos têm um importante papel no tratamento da hipertensão intracraniana por meio de vários mecanismos de ação, como a vasoconstrição e a criação de um gradiente osmótico através da barreira hematoencefálica, que reduz o volume do fluido extracelular. Há evidências de que esse efeito ocorra tanto nas áreas cerebrais normais, como naquelas lesadas. Os agentes osmóticos também diminuem a viscosidade sanguínea, resultando em uma vasoconstrição arteriolar reflexa, que diminui a pressão intracraniana. Normalmente, usa-se manitol (IV, *bolus*, 0,25 a 1 g/kg de peso). Quando utilizado com muita frequência, induz o paciente a um estado hiperosmolar por perda excessiva de líquido livre, tornando-o ineficiente e podendo desencadear insuficiência renal. Nos pacientes submetidos a uso prolongado de manitol, devem-se ter os eletrólitos rigorosamente controlados, assim como a osmolaridade plasmática, a qual deve ser < 320 mOsm/L. O efeito inicial do manitol na diminuição da PIC é secundário à vasoconstrição e rápido. O efeito mais tardio é secundário à retirada de líquidos do tecido cerebral. Alguns autores já consideram o uso de soluções salinas hipertônicas (NaCl 3,5 a 20%) como primeira escolha em pacientes com TCE, principalmente quando há instabilidade hemodinâmica, quando há contra-indicação ao uso do manitol.

## Hipotermia

Trata-se de uma opção terapêutica para situações em que a sedação/analgesia, a drenagem liquórica, o decúbito elevado e o restante das medidas citadas não reduzem a PIC a níveis compatíveis com uma boa perfusão encefálica. O efeito da hipotermia no cérebro é complexo. Com a diminuição de 1ºC na temperatura cerebral, sua taxa de metabolismo decresce em 6%. Como a taxa de metabolismo cerebral de oxigênio é o principal determinante do FSC, a hipotermia induzida pode melhorar o suprimento de oxigênio a áreas isquêmicas do cérebro. A hipotermia diminui, também, a HIC provavelmente por diminuição do volume sanguíneo cerebral decorrente da vasoconstrição arteriolar. Entretanto, o seu uso rotineiro é controverso. Vários estudos controlados falharam em demonstrar seu real benefício. Porém, o tratamento com hipotermia nos doentes que foram submetidos a retirada de hematomas parece apresentar benefício nessa população. Além disso, seu uso está associado a uma maior incidência de distúrbios respiratórios, arritmias e distúrbios de coagulação.

## Esteroides

O uso de esteroides não é recomendado para melhorar o desfecho ou reduzir a PIC. Em pacientes com TCE grave, a metilprednisolona em altas doses foi associada ao aumento da mortalidade e é contra-indicada[25].

## Outros medicamentos

Recentemente, um ensaio clínico randomizado pragmático identificou o provável benefício do ácido tranexâmico em pacientes vítimas de TCE, quando tratados com menos de 3h de trauma. Apesar de não ter havido diferença no desfecho primário do estudo, houve redução da mortalidade no subgrupo de pacientes com TCE moderado, com 3h de trauma, sem alteração pupilar.

Para melhora do quadro crônico do TCE, há falta de dados de alta qualidade que atestem os benefícios de qualquer medicação, com exceção da amantadina.

Em um ensaio clínico randomizado, com 184 pacientes em estado vegetativo persistente ou estado mínimo de consciência entre quatro e 16 semanas após TCE, o uso de amantadina (200 a 400 mg / dia) acelerou a taxa de recuperação funcional durante as primeiras quatro semanas de tratamento, em comparação com o placebo (p = 0,007). Portanto, o uso de amantadina para melhorar a funcionalidade de pacientes que estejam em estado mínimo de consciência entre quatro e 16 semanas, é recomendado[23].

## CONCLUSÕES

O TCE é extremamente comum em nosso meio. Infelizmente, ainda não há tratamento que possa reverter as lesões fisiopatológicas primárias. Portanto, se as medidas de prevenção não foram suficientes, devemos focar toda nossa linha de pensamento em evitar lesões secundárias e dar condições para a reabilitação e inserção social do paciente.

## REFERÊNCIAS


1. Taylor CA, Bell JM, Breiding MJ, Xu L. Traumatic Brain Injury-Related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths - United States, 2007 and 2013. MMWR Surveill Summ. 2017;66(9):1-16.

2. Magalhães A, Cruz de Souza L, Faleiro R, Teixeira A, Miranda A. Epidemiologia do traumatismo cranioencefálico no Brasil. Rev Bras Neurol. 2017;53(2).

3. Paiva WS, Andrade AF, Mathias Júnior L, *et al*. Management of supratentorial epidural hematoma in children: report on 49 patients. Arq Neuropsiquiatr. 2010;68(6):888–892.

4. Andrade AF de, Figueiredo EG, Teixeira MJ, Taricco MA, Amorim RLO de, Paiva WS. Neurotraumatologia. 2015:396.

5. Dixon KJ. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2017;28(2):215–225.

6. Amorim RL, Nagumo MM, Paiva WS, Andrade AF, Teixeira MJ. Current clinical approach to patients with disorders of consciousness. Rev Assoc Med Bras. 2016;62(4):377-384.

7. Andrade AF, Paiva WS, Soares MS, de Amorim RLO, Tavares WM, Teixeira MJ. Classification and management of mild head trauma. Int J Gen Med. 2011;4:175–179.

8. Munakomi S. A comparative study between Marshall and Rotterdam CT scores in predicting early deaths in patients with traumatic brain injury in a major tertiary care hospital in Nepal. Chinese J Traumatol - English Ed. 2016;19:25–27.

9. .Amorim RLO, de Andrade AF, Paiva WS, *et al*. Management of Diffuse Lesions in Traumatic Brain Injury in Brazil. Austin J Neurosurg. 2014;1(3):4.

10. Simões MG, Amorim RLO. Traumatismo Cranioencefálico e Modelos Prognósticos: Revisão de literatura. J Bras Neurocirurg. 2015;26(1):57-67.

11. Henninger N, Compton RA, Khan MW, Carandang R, Hall W, Muehlschlegel S. “Don’t lose hope early”: Hemorrhagic diffuse axonal injury on head computed tomography is not associated with poor outcome in moderate to severe traumatic brain injury patients. J Trauma Acute Care Surg. 2018;84(3):473-482.

12. Marehbian J, Muehlschlegel S, Edlow BL, Hinson HE, Hwang DY. Medical Management of the Severe Traumatic Brain Injury Patient. Neurocrit Care. 2017;27(3):430-446.

13. Harary M, Dolmans RGF, Gormley WB. Intracranial Pressure Monitoring-Review and Avenues for Development. Sensors (Basel). 2018;18(2):465.

14. Zhang X, Medow JE, Iskandar BJ, *et al*. Invasive and noninvasive means of measuring intracranial pressure: a review. Physiol Meas. 2017;38(8):R143-R182.

15. de Amorim RLO, de Andrade AF, Paiva WS, *et al*. Management of Diffuse Lesions in Traumatic Brain Injury in Brazil. Austin J Neurosurg. 2014;1(3):1011.

16. Czosnyka M, Pickard JD, Steiner LA. Principles of intracranial pressure monitoring and treatment. Handb Clin Neurol. 2017;140:67–89.

17. Klingelhöfer J, Conrad B, Benecke R, Sander D, Markakis E. Evaluation of intracranial pressure from transcranial Doppler studies in cerebral disease. J Neurol. 1988;235(3):159–162.

18. Amorim RL, Morais BA, Pereira FOC, *et al*. Evaluation of Head Computed Tomography Assessment of Brain Swelling after Acute Traumatic Brain Injury: A Pilot study. Arq Bras Neurocir. 2019;38:257–262.

19. Neville IS, Amorim RL, Paiva WS, Sanders FH, Teixeira MJ, de Andrade AF. Early surgery does not seem to be a pivotal criterion to improve prognosis in patients with frontal depressed skull fractures. Biomed Res Int. 2014;2014:879286.

20. Amorim RLO, de Andrade AF, Paiva WS, *et al*. Management of Diffuse Lesions in Traumatic Brain Injury in Brazil. Austin J Neurosurg. 2014;1(3):4.

21. Nascimento CN, Amorim RL, Mandel M, *et al*. Endoscopic-assisted removal of traumatic brain hemorrhage: case report and technical note. J Surg Case Rep. 2015;2015(11):rjv132.

22. Rubiano AM, Maldonado M, Montenegro J, *et al*. The Evolving Concept of Damage Control in Neurotrauma: Application of Military Protocols in Civilian Settings with Limited Resources. World Neurosurg. 2019;125:e82-e93.

23. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, *et al*. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. N Engl J Med. 2012;366(9):819-26.

24. Harary M, Dolmans RGF, Gormley WB. Intracranial Pressure Monitoring-Review and Avenues for Development. Sensors (Basel). 2018;18(2):465.

25. Hansen HC, Helmke K. The subarachnoid space surrounding the optic nerves. An ultrasound study of the optic nerve sheath. SRA. 1996;18:323–328

26. Carney N, Totten AM, O’Reilly C, *et al*. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. Neurosurgery. 2017;80(1):6-15.

# CAPÍTULO 53

# TRAUMATISMO RAQUIMEDULAR

**Jerônimo Buzetti Milano**

**Heloísa de Fátima Sare**

## INTRODUÇÃO

O traumatismo raquimedular (TRM) pode ser descrito como uma lesão osteoligamentar decorrente da ação de forças externas sobre a região da coluna vertebral, acompanhado ou não de comprometimento neurológico[1]. Afeta cerca de 1,3 milhões de norte-americanos, com aproximadamente 17.700 novas lesões por ano. No Brasil, estima-se que a incidência seja de 16 a 26 por milhão por ano[2,3].

Traumas na coluna vertebral e lesão medular são responsáveis por uma fonte de comprometimento a longo prazo, incapacidade e até mesmo morte[4,5]. Desproporcionalmente, o TRM afeta jovens do sexo masculino, sendo o mecanismo de trauma mais comum os acidentes de trânsito (38%), seguidos por quedas (31%) e atos violentos (14%)[1,3,5].

As regiões de transição são as mais vulneráveis a lesões, devido às suas características anatômicas que conferem uma menor estabilidade. A coluna cervical é especialmente vulnerável, uma vez que suporta a caixa torácica, suas facetas articulares são menores em relação à coluna toracolombar e sustenta o crânio. Por essas razões, a coluna cervical é a localização de 55% das lesões, enquanto 30% ocorrem na lombossacra e 15% são lesões torácicas puras[5,6].

A fisiopatologia da lesão medular traumática pode ser dividida em lesão primária e secundária. A lesão primária é relacionada com etiologia mecânica e pode ocorrer por contusão, laceração, transecção, concussão, compressão, cisalhamento ou distração. Esses mecanismos propiciam fraturas e deslocamentos ósseos, assim como lesão direta e potencialmente irreversível em axônios, células da glia, vasos sanguíneos e corpos de células neuronais[1,3,5,7].

A lesão secundária é resultante de reações celulares e inflamatórias subsequentes ao trauma inicial, tendo como ponto central o processo inflamatório, a formação do edema, a ativação da cascata de coagulação e a isquemia tecidual. A autodestruição neuronal, propiciada pela resposta bioquímica a lesão, origina estímulo para a resposta inflamatória de mediação celular, na qual há liberação de citocinas, prostaglandinas e tromboxano, originando um ambiente que impossibilita a regeneração neuronal[5,7]. A apoptose de oligodendrócitos e a proliferação de astrócitos nos estágios posteriores da lesão prejudicam a regeneração neuronal[3].

## QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico de um paciente com TRM varia desde queixas leves como dor e desconforto em casos simples a pacientes inconscientes com déficits neurológicos. O comprometimento do nível de consciência e a presença de outras lesões podem encobrir o quadro de TRM[1].

Em pacientes politraumatizados, admitidos com imobilização da coluna, a definição de diagnóstico de lesão medular é uma das prioridades no atendimento emergencial. Os exames clínico e neurológico são fundamentais para a avaliação e definição da conduta desses pacientes. Em pacientes conscientes que relatam dor cervical, pacientes com alteração do nível

de consciência, radiológica ou exame inconclusivo é necessária manutenção da imobilização e realização de testes diagnósticos adicionais[5].

A instabilidade da coluna vertebral é preocupante no TRM, porém, é improvável que ocorra instabilidade na ausência de dor cervical ou sensibilidade e movimentação do pescoço totalmente preservada[4,6].

Ao exame clínico e neurológico, o médico deve analisar os níveis sensitivos e motor, a força muscular, o tônus do esfíncter anal, os reflexos tendinosos profundos e a presença de outras lesões[5]. O quadro neurológico dependerá do nível de lesão neurológica, considerado como o último segmento mais caudal da medula espinhal com funções sensitivas e motoras preservadas em ambos os lados[6] (Tabela 1).

Algumas síndromes medulares apresentam quadros neurológicos característicos, que dependem da localização da lesão na medula espinhal. O choque medular se inicia imediatamente após o trauma e termina entre 24 e 48h, com quadro clínico de paralisia flácida, arreflexia e perda da sensibilidade abaixo do nível da lesão. A extensão do déficit neurológico só pode ser definida após o término do choque medular[7,8].

O choque neurogênico decorre da ruptura do controle supraespinhoso com perda do tônus simpático, provocando vasodilatação, bradicardia e pressão sistólica abaixo de 90 mmHg[7,8]. Os sinais característicos de um paciente com choque neurogênico são a cessação da condução axonal e disfunção simpática[5].

A síndrome medular anterior ocorre por infarto da artéria espinal anterior, originado por oclusão da artéria ou compressão anterior da medula e causa perda sensorial dissociada abaixo da lesão, paraplegia ou quadriplegia[9].

A síndrome da medula posterior é conhecida como contusão cervical posterior, produz dor e parestesias no pescoço, braço e tronco[9].

### Classificação do dano neurológico

A severidade da injúria traumática na medula espinhal pode ser graduada pela ferramenta apresentada pela *American Spinal Injury Association* (ASIA), após estabilização inicial do paciente. Esta ferramenta possui dois componentes a serem avaliados: o sensitivo e o motor. O componente sensitivo é avaliado a partir de um teste em cada um dos 28 dermátomos, em ambos os lados do corpo. Toque leve e sensação de alfinete também são testados e cada modalidade recebe uma pontuação entre 0 (ausente) e 2 (intacta). O exame motor avalia a função dos principais grupos musculares correspondentes a 10 miótomos emparelhados. A contração voluntária do esfíncter anal também deve ser testada. A força deve ser classificada de acordo com o sistema de classificação do *Medical Research Council*, de 0 a 5[1,2,6] (Tabela 2).

## DIAGNÓSTICO

A investigação diagnóstica dos pacientes com TRM depende do estado de consciência e da presença de lesões associadas. Os métodos diagnósticos mais utilizados para o TRM compreendem a radiografia simples, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM)[5,10].

A radiografia simples empregada em três incidências das colunas cervical, torácica e lombar é o primeiro exame complementar empregado na suspeita de TRM[5]. No segmento cervical, é importante que a radiografia se estenda até a primeira vértebra torácica, podendo ser empregadas incidências anteroposterior e transoral. Se for detectada uma lesão, deve-se avaliar a ocorrência de outras lesões associadas ou não[1]. As três incidências mais recomendadas são anteroposterior, perfil e transoral para a avaliação inicial dos pacientes[11].

Nos pacientes com alteração do estado de consciência, a TC é o exame complementar inicial, pois possui maior sensibilidade para detecção de

| Segmento medular | Músculo | Ação |
|---|---|---|
| C5, C6 | Deltoide | Abdução do braço |
| C5, C6 | Bíceps | Flexão do ombro |
| C6, C7 | Extensor radial do carpo | Extensão do punho |
| C7, C8 | Tríceps | Extensão do ombro |
| C8, T1 | Flexor profundo dos dedos | Prensa |
| C8, T1 | Intrínsecos da mão | Abdução dos dedos |
| L1, L2, L3 | Iliopsoas | Flexão do quadril |
| L2, L3, L4 | Quadríceps | Extensão do joelho |
| L4, L5, S1, S2 | Bíceps femoral, semitendinoso, semimembranoso | Flexão do joelho |
| L4, L5 | Tibial anterior | Dorsoflexão do tornozelo |
| L5, S1 | Extensor longo do hálux | Extensão do hálux |
| S1, S2 | Gastrocnêmico | Flexão plantar do tornozelo |
| S2, S3, S4 | Bexiga, esfíncter anal | Tônus retal voluntário |

**Graduação da força muscular**

Grau 5: Normal
Grau 4: Flexão ativa contra resistência e gravidade
Grau 3: Flexão ativa contra gravidade, mas não resistência
Grau 2: Movimentação ativa somente sem gravidade
Grau 1: Esboça contração
Grau 0: Sem movimento ou contração

Tabela 1: Inervação dos segmentos medulares e musculatura e escala graduada para avaliação.

Fonte: Silva *et al.*, 2016[5].

| | |
|---|---|
| A = Completa | Nenhuma função motora ou sensitiva está preservada no segmento sacral S4-S5 |
| B = Incompleta | Sensibilidade presente, mas nenhuma função motora está preservada abaixo do nível neurológico, incluindo os segmentos sacrais S4-S5 |
| C = Incompleta | A função motora está preservada abaixo do nível neurológico e mais da metade dos músculos principais abaixo do nível neurológico tem um grau de força menor que 3 |
| D = Incompleta | A função motora está preservada abaixo do nível neurológico e, pelo menos, metade dos músculos principais abaixo do nível neurológico tem um grau de força 3 ou maior |
| E = Normal | Funções motora e sensitiva normais |

Tabela 2: Escala de lesão medular da *American Spinal Injury Association*.

fraturas e subluxação[6]. A TC é o melhor exame para avaliar pacientes com risco moderado ou alto de lesão, sendo indicada quando há permanência da suspeita de TRM após radiografia, auxílio na indicação do tratamento, presença de dor, outras lesões e intoxicação ou necessidade de sedação[1,5]. É capaz de detectar fraturas ocultas à radiografia simples, oferecendo a melhor visualização dos contornos ósseos. A TC com corte axial fino e reconstrução sagital e coronal pode ser utilizada como exame inicial[11].

A RM, exceto em casos específicos, tem papel complementar aos outros estudos[5,10,12]. Permite a visualização direta e específica de estruturas nervosas, discos intervertebrais, bem como apresenta melhor capacidade de detectar as estruturas responsáveis pela compressão, alterações parenquimatosas e lesões ligamentares[3,5,6]. No TRM, a RM é indicada quando o paciente apresenta déficit neurológico, suspeita de lesão medular ou alteração vascular[1,5,12]. A RM fornece imagem com maior detalhes, permitindo a visualização de contusão e rupturas da medula, lesões em partes moles, hematomas, edema, lesões ligamentares e ruptura de disco intervertebral[13,14].

Morais *et al.* descreveram as sequências de RM na vítima de TRM como sendo: Sagital T1 para anatomia;Sagital T2 para visualizar medula;ligamentos;edema medular e disco intervertebral; sagital T2 SPIR/FAT para visualizar edema ósseo e ligamentos; axial T2 para visualizar medula, os ligamentos, edema medular e os discos intervertebrais; axial MPGR T2 para visualizar a medula e hemorragias ou contusões; e coronal DP para lesões ligamentares altas.

Outros exames de imagem, como a vista radiográfica dinâmica, a mielografia e a angiotomografia cervical com contraste, são empregados em casos específicos[5,6,10].

## CONDUTA

O manejo de um paciente com TRM deve ser iniciado no pré-hospitalar, por meio da imobilização da coluna cervical e estabilização sistêmica. A imobilização cervical só deve ser retirada após confirmada a ausência de lesão, como modo de prevenir a lesão secundária medular[5,7]. O tratamento clínico do TRM objetiva minimizar os danos ao tecido afetado e também facilitar a regeneração deste[1].

A conduta inicial envolve restabelecer as funções vitais do paciente em níveis aceitáveis, em especial o estabelecimento de via aérea pérvia e taxas de respiração e circulação dentro do normal. Na manutenção de vias aéreas, qualquer manobra deve ser acompanhada de imobilização da coluna cervical, evitando tração axial, priorizando a obtenção de uma via aérea definitiva. A identificação de lesões associadas ao TRM é importante, como traumatismo torácico com hemo e pneumotórax, uma vez que podem piorar o quadro clínico se não diagnosticados durante o exame inicial[5,7].

A manutenção da função cardiorrespiratória e da pressão arterial média acima de 85 mmHg na fase aguda e manutenção da pressão arterial média entre 85 e 90 mmHg por uma semana após o trauma possuem bom prognóstico sobre a recuperação das funções neurológicas[6,7]. Pacientes com lesão medular acima de T6 podem apresentar choque neurogênico, causados pela perda do controle simpático para o coração, medula da glândula adrenal e da resposta vasomotora e termorregulatória[7,15]. Nesses pacientes, ressuscitação volêmica, uso de meias elásticas e administração de vasopressores colaboram para a normalização da pressão arterial. Também, deve-se atentar para que o paciente apresente níveis adequados de débito urinário, oximetria venosa central e de lactato venoso central e periférico[5].

O uso de cateterismo vesical de demora na fase aguda evita a distensão da bexiga e contribui para o tratamento da instabilidade cardiovascular. Também, deve-se avaliar a função gastrointestinal

por meio de palpação e ausculta abdominal diária[5].

### Tratamento farmacológico

Os corticosteroides, em especial a metilprednisolona, já foram empregados para prevenção da lesão secundária medular devido ao seu potencial anti-inflamatório. Porém, com base em estudos recentes, a utilização dos corticosteroides em altas doses na fase aguda do tratamento do TRM não é rotineiramente recomendada[2,7].

Os gangliosídios estimulam a recuperação neurológica, bem como diminuem o edema proveniente da lesão secundária[5,7]. Atualmente, os gangliosídios também não são mais recomendados[2].

A administração de relaxantes musculares, bem como de outros analgésicos podem ser utilizados para o tratamento da dor, porém, sua administração não deve se estender por mais do que duas semanas, devido aos seus efeitos colaterais[14].

### Tratamento conservador

O tratamento conservador, quando indicado, deve ser a primeira opção terapêutica. Em traumas na coluna cervical, as órteses variam de colares cervicais macios e duros, que permitem amplitude de movimento limitada, suporte com halo-colete e imobilização mais rígida[10].

### Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico possui três indicações principais: descompressão da medula, alinhamento das estruturas e restauração da estabilidade da coluna vertebral[1]. A descompressão e a estabilização não devem ser postergadas para realização de procedimentos desnecessários, de modo que, ao se realizar uma cirurgia espinhal precoce, possa ocorrer uma melhor recuperação neurológica, prevenir ou diminuir os efeitos das lesões medulares secundárias e facilitar a reabilitação[5].

Com o tratamento cirúrgico, objetiva-se a redução e o realinhamento do segmento vertebral lesado, assim como a restauração de sua estabilidade, evitando a ocorrência de lesões secundárias e favorecendo a recuperação[7].

Durante a fase aguda, dentro da janela terapêutica (até 8h após a lesão), o tratamento deve visar a atenuação das lesões secundárias medulares pelo emprego de métodos neuroprotetores e ações para recuperação da lesão neurológica[7].

O tratamento definitivo deve ser realizado assim que as condições clínicas do paciente permitam. Quando a cirurgia precoce não é possível, a tração halocraniana pode ser aplicada como forma de descompressão indireta das fraturas cervicais, promovendo a redução da fratura por ligamentotaxia, promovendo uma estabilização da fratura. A tração halocraniana é contraindicada em pacientes inconscientes, com fratura de crânio ou com lesão ligamentar grave por mecanismo de distração[7].

## CONDUTAS ESPECÍFICAS

## TRAUMA EM COLUNA CERVICAL

### Fratura de côndilo occipital

É classificada em três tipos: tipo A, fraturas impactadas do côndilo occipital; tipo B, fratura do côndilo e da rama basilar; e tipo C, fratura por avulsão de fragmento ósseo do côndilo occipital conectado ao ligamento alar[16,17].

Fraturas em tipo A e B possuem tratamento conservador, através de colar ou órtese cervical por seis a oito semanas[16] (Figura 1). Fraturas do tipo B com separação do côndilo do crânio necessitam utilização de halo-colete por seis a oito semanas[17].

Fraturas do tipo C requerem imobilização com halo-gesso por oito a doze semanas e, nos casos em que ocorre instabilidade atlanto-occipital, artrodese é indicada[16,17].

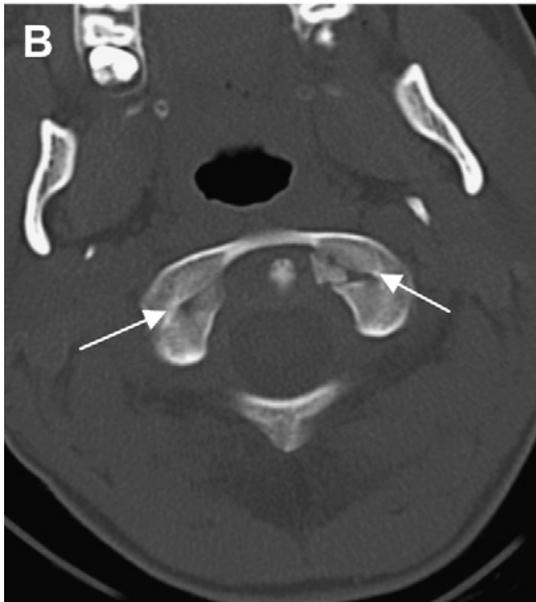
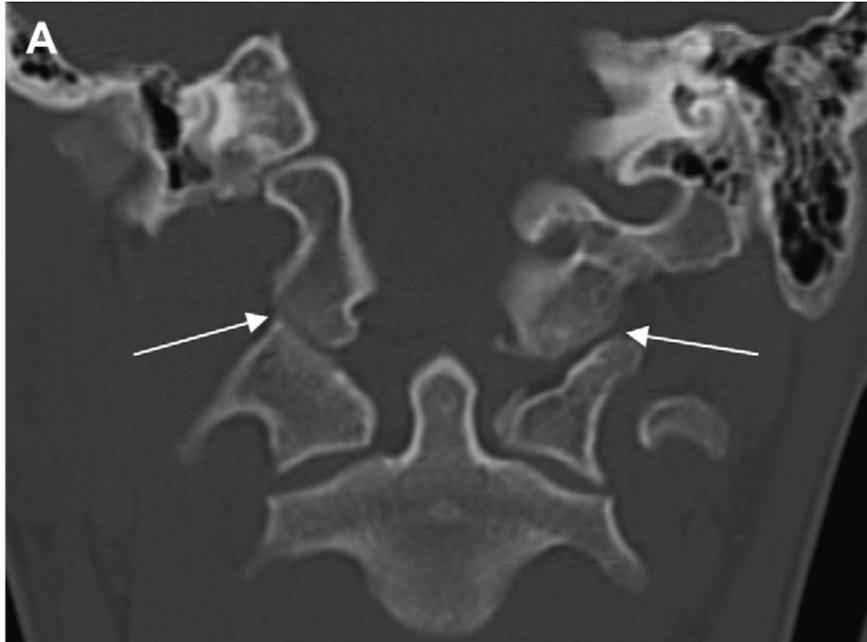



Figura 1: Fratura de côndilo occipital tipo A**,** onde: **A**. TC coronal com fraturas bilaterais através do côndilo occipital. **B,C.** TC axial mostra deslocamento mínimo das fraturas.

Fonte: Looby *et al.*[10].

## Luxação atlanto-occipital

É uma lesão instável, necessitando de artrodese occipito-cervical após redução da lesão por meio de tração[16]. Todas as luxações atlanto-occipitais devem ser tratadas cirurgicamente[17].

## Lesão do ligamento transverso

Esta lesão geralmente decorre de hiperflexão aguda da coluna cervical, podendo ocorrer rotura das fibras do ligamento ou avulsão da inserção na massa lateral do atlas. Roturas devem ser tratadas através de artrodese C1-C2. A avulsão pode ser tratada com imobilização por halo-gesso e, se não ocorrer consolidação, artrodese C1-C2 é indicada para diminuir a instabilidade do atlas[16].

## Subluxação rotatória

A lesão na subluxação é ligamentar e sua característica rotacional é devida à integridade do ligamento transverso, permitindo que o atlas rotacione sobre o processo odontoide[16].

Pode ser classificada em quatro tipos: tipo 1, com luxação rotatória anterior com desvio maior ou igual a 3 mm; tipo 2, com luxação rotatória com desvio entre 3 e 5 mm; tipo 3, com luxação rotatória com desvio maior que 5 mm; e tipo 4, com desvio posterior[16].

A subluxação rotatória é tratada com imobilização por halo-gesso ou gesso minerva por doze semanas após redução da lesão por tração craniana. Na instabilidade C1-C2 ou presença de déficit neurológico, está indicada a artrodese C1-C2[16].

## Fraturas do atlas

As fraturas do arco anterior ou posterior do atlas, do processo transverso ou avulsão do arco anterior são consideradas estáveis e podem ser tratadas com órtese cervical ou halo-colete por seis a doze semanas[16,17].

Fraturas do tipo explosão e que acometem a massa lateral do atlas devem ter seu tratamento baseado na estabilidade, avaliando o desvio lateral das massas laterais nas radiografias em AP. Se o desvio das massas for menor que 8 mm na radiografia, pode-se empregar imobilização com halo-gesso, gesso minerva ou órteses cervicais rígidas por doze semanas. Se após esse período ainda houver instabilidade, é indicada a artrodese C1-C2[16].

Em fraturas com desvio das massas laterais do atlas maior que 8 mm, o tratamento inicial pode ser a tração com halo por quatro a seis semanas, seguida por imobilização com halo-gesso por oito semanas. É recomendada a tração no leito por quatro a seis semanas até a formação do calo ósseo para impedir que ocorram desvios dos fragmentos[16].

## Fratura do processo odontoide

A decisão acerca do tratamento depende de uma série de fatores que devem ser analisados em conjunto e adaptados a cada paciente. As fraturas do processo odontoide possuem uma classificação proposta por Grauer *et al.*: tipo I, que ocorrem através da porção superior do processo odontoide com a possibilidade de ocorrer avulsão dos ligamentos apical e alar; tipo II, que ocorrem na base do processo, entre o nível do ligamento transverso e o corpo vertebral de C2; e tipo III, que são fraturas que se estendem até o corpo vertebral[18].

As fraturas do tipo II apresentam um amplo espectro de lesões, que pode ser gerenciado de maneira diferente dependendo de fatores como obliquidade da linha de fratura, deslocamento e cominuição. Tais fraturas podem ser subdivididas em A, B ou C. O subtipo A envolve fraturas transversais sem cominuição e com deslocamento inferior a 1 mm, tendo a imobilização externa demonstrado resultados previsivelmente bons. O subtipo B envolve fraturas que passam de antero-superior a postero-inferior ou fraturas deslocadas maiores do que 1 mm. Essas fraturas têm demonstrado bons resultados com fixação com parafuso anterior após redução da fratura. O subtipo C envolve fraturas que passam de antero-inferior a superior-posterior

ou fraturas com cominuição significativa, tendo o tratamento com estabilização atlantoaxial posterior apresentado melhor resultados[18].

Fraturas do tipo I e do tipo III devem ser tratadas com imobilização externa[18] (Figuras 2 e 3).

### Espondilolistese traumática do áxis

Nesta fratura, também chamada fratura do enforcado, ocorre fratura bilateral dos pedículos do áxis. O tratamento depende de sua classificação. Fraturas do tipo I, sem desvio ou angulação e desvio translacional menor que 3,5 mm, podem ser tratadas por meio de órteses cervicais, halo-gesso, halo-*vest* ou gesso minerva por doze semanas. Fraturas do tipo II, com desvio translacional ou angular importante, são reduzidas por tração e imobilizadas com halo-gesso por doze semanas, sendo o tratamento cirúrgico por artrodese anterior C2-C3 ou fixação transpedicular de C2 indicado no caso de lesões instáveis e que não podem ser adequadamente reduzidas (Figura 4). Fraturas do tipo III, com grande desvio translacional e angular, associado a luxação uni ou bilateral das facetas articulares C2-C3, possuem indicação de tratamento cirúrgico para redução das facetas articulares e estabilização por meio da artrodese[16,19].

## TRAUMATISMOS SUBAXIAIS

Os pacientes com traumas cervicais devem ter imobilização da coluna cervical, em especial pacientes com dor ou sensibilidade da coluna vertebral, qualquer dor com história de trauma, trauma em órgãos, sistemas, em crânio e face, presença de déficit motor, alteração de consciência ou fraturas com aspecto de distração. Não é recomendada a imobilização cervical em pacientes acordados, conscientes e orientados, sem déficits neurológicos ou dor[20].

Fraturas por compressão não apresentam comprometimento do canal medular, ocorrendo falha na coluna anterior. O uso de colar cervical geralmente é o indicado para o tratamento dessas lesões. A presença de cifose significativa pode necessitar de tratamento cirúrgico[20].

Fraturas em explosão geralmente afetam a medula por retropulsão de osso no canal vertebral. O tratamento cirúrgico emprega uma abordagem anterior, com corpectomia, substituição do corpo vertebral com ou sem o uso de gaiolas metálicas e placa anterior[20,21].

Fraturas em compressão/flexão possuem formato de lágrima e geralmente ocorrem na porção inferior externa do corpo vertebral. É uma lesão instável[20].

A luxação facetaria unilateral ocorre a partir do rompimento da cápsula articular contrária à rotação e do giro da vértebra superior obstruindo a faceta, gerando dor e deformidade crônica. Lesão medular pode ocorrer. O tratamento pode ser conservador com imobilização por halo-colete (pacientes sem condições para cirurgia) ou cirúrgico com redução e estabilização[20].

A luxação facetaria bilateral é uma lesão instável que ocorre por hiperflexão com ruptura do complexo ligamentar posterior e subluxação de ambos os complexos facetários. A redução é feita por técnicas fechadas[20].

## LESÕES NA JUNÇÃO CÉRVICOTORÁCICA

A junção cervicotorácica, que compreende os segmentos vertebrais entre C7 e T4 é uma região em que lesões traumáticas geralmente passam despercebidas. Quando constatada a lesão, o tratamento cirúrgico pode ser realizado por acesso anterior, posterior ou uma combinação de ambos[1,22].

O acesso anterior necessita de amplo estudo radiológico das estruturas vasculares e ósseas anteriores à coluna e da verificação da necessidade de manubriotomia. A localização espacial dos vasos é um ponto importante para a indicação do acesso anterior. Quando apenas metade do diâmetro dos vasos cruza a linha de visão, estes podem sofrer

ligeira retração para a realização da cirurgia[22].

A linha de visão pode ser caracterizada como uma linha paralela ao platô inferior da vértebra superior saudável e sua correlação com o manúbrio, não sendo necessária a manubriotomia se as linhas se cruzarem acima do manúbrio. Porém, nos casos de corpectomia de um nível, a indicação de manubriotomia depende somente da inclinação do corpo da vértebra superior saudável[22].

Na reconstrução do segmento vertebral lesado por via anterior, utilizam-se um sistema de placa anterior estreita e um dispositivo intervertebral, como osso estrutural ou cilindro de titânio. Após a colocação do dispositivo, imagens radiológicas em anterior e posterior são feitas para confirmar o posicionamento[22].

O acesso posterior é recomendado nos casos em que ocorre ruptura dos elementos posteriores, causando instabilidade. Deve-se evitar fixação curta, a fixação não deve parar em C7 e deve ultrapassar a junção cervicotorácica[22].

## LESÕES TRAUMÁTICAS DA COLUNA TORÁCICA E LOMBAR

As fraturas com lesão ligamentar têm indicação de tratamento cirúrgico[23]. Fraturas por compressão possuem indicação de tratamento conservador nos casos em que não há acometimento da parede posterior do corpo vertebral, e indicação de tratamento cirúrgico nos casos em que há risco de interposição de tecido discal entre a porção anterior e posterior do corpo vertebral. Já fraturas que afetam a parede posterior, o tratamento cirúrgico é indicado na presença de déficit neurológico[24,25].

No tratamento cirúrgico, o acesso posterior é o mais utilizado, sendo a via anterior utilizada quando há grande perda do suporte de carga ou nos casos em que a descompressão por via posterior não é eficaz[24].

## LESÕES TRAUMÁTICAS DA COLUNA SACRAL

O tratamento de fraturas sacrais está associado à sua estabilidade. O tratamento não cirúrgico está indicado em fraturas unilaterais do sacro, com pouco ou nenhum desvio e sem déficit neurológico. É composto por repouso em leito e posterior uso de andador ou muletas, com o tempo variando de acordo com a instabilidade da fratura[26].

As técnicas no tratamento cirúrgico envolvem a osteossíntese direta no sacro, estabilização do anel pélvico posterior e fixação lombopélvica, sendo esta utilizada nos casos de instabilidade espinopélvica[26].

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os pacientes com lesão da medula espinhal devem ser considerados como portadores de traumatismo de alta energia e conduzidos da mesma forma que um politraumatizado[5].

A instrumentação da coluna ou fixação interna por meio da utilização de implantes, como parafusos pediculares e hastes, parafusos de massa lateral, dispositivos intersomáticos e outros, deve ser encarada como uma etapa inicial, provisória, que vai favorecer a estabilização definitiva da coluna a partir de sua fusão ou artrodese, que ocorre em um período variável de três a seis meses[7].

O prognóstico do traumatismo raquimedular é variável, dependendo da idade, duração dos sintomas, local da lesão, integridade do tecido afetado e a compressão do tecido nervoso[5].

## REFERÊNCIAS


1. Georg AE. Traumatismo raquimedular. In: Chaves MLF, Finkelsztejn A, Stefani MA, *et al.*, eds. Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia. Porto Alegre: Artmed; 2008. p 531-543.

2. Rouanet C, Reges D, Rocha E, Gagliardi V, Silva GS. Traumatic spinal cord injury: current concepts and treatment update. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2017;75(6):387-393.

3. Talbott JF, Huie JR, Ferguson AR, Bresnahan JC, Beattie MS, Dhall SS. MR Imaging for Assessing Injury Severity and Prognosis in Acute Traumatic Spinal Cord Injury. Radiol Clin North Am. 2019;57(2):319-339.

4. Morrow KD, Podet AG, Spinelli CP, *et al*. A case series of penetrating spinal trauma: comparisons to blunt trauma, surgical indications, and outcomes. Neurosurg Focus. 2019;46(3):E4.

5. Silva FGV, Guirado VMP. Traumatismo Raquimedular. In: Siqueira MG, ed. Tratado de neurocirurgia. 1ª ed. Barueri: Manole, 2016. p 2209-2220.

6. Ropper AE, Ropper AH. Acute spinal cord compression. N Engl J Med 2017;376:1358-1369.

7. Ono AHA, Cristante AF, Rocha ID. Trauma Raquimedular. In: Defino HLA, Pudles E, Rocha LEM, eds. Coluna Vertebral. Porto Alegre: Artmed; 2020. p 211-232.

8. Hagen EM. Acute complications of spinal cord injuries. World J Orthop. 2015;6(1):17-23.

9. Greenberg MS. Manual de neurocirurgia. 7ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2010.

10. Looby S, Flanders A. Spine trauma. Radiol Clin North Am. 2011;49(1):129-63.

11. Morais DF, Neto JSM, Spotti AR, Meguins LC, Mussi SE, Tognola WA. Image diagnosis of patients submitted to spinal injury. J Bras Neurocirurg. 2013;24(1):33-39.

12. Guarnieri G, Izzo R, Muto M. The role of emergency radiology in spinal trauma. Br J Radiol. 2016;89(1061):20150833.

13. Fernandes PCR, Fernandes M, Ribeiro Jr MAF. Trauma Raquimedular. In: Ribeiro Jr MAF, ed. Fundamentos da Cirurgia do Trauma. 1ª ed. Rio de Janeiro: Roca; 2016.

14. Spiegl UJ, Fischer K, Schmidt J, *et al*. The Conservative Treatment of Traumatic Thoracolumbar Vertebral Fractures. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(42):697-704.

15. Paolillo FR, Paolillo AR, Cliquet Jr A. Respostas cardio-respiratórias em pacientes com traumatismo raquimedular. Acta ortop. bras. 2005;13(3):149-152.

16. Defino HLA. Lesões traumáticas da coluna cervical alta. Rev Bras Ortop. 2002;37(4):99-107.

17. Dantas FLR. Lesões traumáticas da junção craniocervical. In: Siqueira MG, ed. Tratado de neurocirurgia. 1ª ed. Barueri: Manole, 2016.

18. Grauer JN, Shafi B, Hilibrand AS, *et al*. Proposal of a modified, treatment-oriented classification of odontoid fractures. Spine J. 2005;5(2):123-129.

19. Ferro FP, Borgo GD, Letaif OB, Cristante AF, Marcon RM, Lutaka AS. Espondilolistese traumática do áxis: epidemiologia, conduta e evolução. Acta ortop. Bras. 2012;20(2):84-87.

20. Botelho RV, Campos RR, Oliveira MF. Traumatismos da Coluna cervical subaxial. In: Siqueira MG, ed. Tratado de neurocirurgia. 1ª ed. Barueri: Manole; 2016.

21. Winn HR. Youmans neurological surgery. 6ª ed. Philadelphia: Elselvier Saunders; 2011.

22. Falavigna A, Moraes OJS. Diagnóstico e tratamento das lesões traumáticas da junção cervicotorácica. In: Siqueira MG, ed. Tratado de neurocirurgia. 1ª ed. Barueri: Manole; 2016.

23. Moon MS, Choi WT, Moon YW, Kim YS, Moon JL. Stabilisation of fractured thoracic and lumbar spine with Cotrel-Dubousset instrument. J Orthop Surg. 2003;11(1):59-66.

24. Vialle LR, Vialle E. Diagnóstico e tratamento das lesões traumáticas da coluna torácica e lombar. In: Siqueira MG, ed. Tratado de neurocirurgia. 1ª ed. Barueri: Manole; 2016.

25. Wood K, Buttermann G, Mehbod A, Garvey T, Jhanjee R, Sechriest V. Operative compared with nonoperative treatment of a thoracolumbar burst fracture without neurological deficit. A prospective, randomized study. J Bone Joint Surg Am. 2003;85(5):773-781.

26. Wajchenberg M, Alvarenga JALS, Martins DE, Puertas EB. Diagnóstico e tratamento das lesões traumáticas da coluna sacral. In: Siqueira MG, ed. Tratado de neurocirurgia. 1ª ed. Barueri: Manole; 2016.

# CAPÍTULO 54

# COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS ÀS INTOXICAÇÕES EXÓGENAS E AOS DISTÚRBIOS METABÓLICOS

**André E. A. Franzoi**

**Gustavo C. Ribas**

**Isabelle P. Bandeira**

**Letícia C. Breis**

**Marco A. M. Schlindwein**

**Marcus V. M. Gonçalves**

## INTOXICAÇÕES EXÓGENAS

### Introdução às intoxicações exógenas

As intoxicações exógenas intencionais e acidentais constituem um sério problema de saúde pública. Pelo fato dos sinais e sintomas neurológicos em inúmeros casos dominarem o quadro clínico, é de fundamental importância a suspeição clínica para a pronta otimização terapêutica.

A intoxicação exógena geralmente apresenta um efeito dose-dependente, variável com a predisposição individual do usuário, com o metabolismo individual assim como com as interações enzimáticas de indução ou inibição do metabolismo da substância. Os xenobióticos causadores da intoxicação podem ser: medicamentos comercializados no dia a dia; substâncias químicas industriais, como os metais pesados; substâncias produzidas por outros organismos; substâncias químicas lícitas e ilícitas; e outros produtos domésticos.

Na Figura 1, apresentamos as quatro principais síndromes neurológicas associadas às intoxicações exógenas incluindo a apresentação clínica e principais drogas deflagradoras: simpaticomimética, serotoninérgica, colinérgica e anticolinérgica. Na emergência, muitos pacientes irão apresentar sinais/sintomas mistos associados à mais de uma grande síndrome e não apenas um quadro clínico de apresentação puramente simpaticomimética ou serotoninérgica.

### Síndrome simpaticomimética

A síndrome simpaticomimética tem como principais medicações de risco o grupo das anfetaminas[1–3], como a sibutramina (utilizada comumente para perda de peso), as aminas biogênicas (cafeína e teofilina) e as drogas de uso recreativo (como a cocaína)[4,5]. A maioria dessas drogas age impedindo a recaptura da noradrenalina na fenda sináptica, resultando em sinais e sintomas clínicos positivos ou de “ativação” manifestados por diaforese, taquipneia, taquicardia, agitação psicomotora, hipertermia, alucinações e, em casos extremos, convulsões[4,5].

No atendimento inicial, durante a anamnese com o paciente ou acompanhante, é crucial a coleta de informações sobre uso de drogas, mistura de substâncias, história de depressão ou ideação suicida. O melhor método complementar para avaliar o abuso de substâncias simpatomiméticas é o uso de exame toxicológico de urina para avaliar quais possíveis substâncias foram utilizadas[4].

Não existem antídotos específicos para reversão da síndrome simpaticomimética, o tratamento suportivo com atenção à manutenção da perviedade da via aérea e a estabilidade hemodinâmica é usualmente suficiente. A interrupção das substâncias noradrenérgicas e o tratamento de suporte das manifestações clínicas são suficientes na maioria dos casos. A instabilidade autonômica deve ser tratada com agentes anti-hipertensivos, a depender da

Figura 1: Principais síndromes associadas às intoxicações exógenas. * MAO: monoamino-oxidase, ** MDMA: metilenodioximetanenfetamina, ***LSD: ácido lisérgico.

Fonte: Os autores, 2021.

apresentação, e pode ser de difícil manejo clínico. Em relação às possibilidades medicamentosas, o uso dos benzodiazepínicos pode minimizar os sintomas hiperadrenérgicos[4].

## Síndrome serotoninérgica

A serotonina, também denominada 5-hidroxitriptamina (5-HT), é um neurotransmissor sintetizado a partir do aminoácido triptofano especialmente no trato gastrointestinal, o qual também armazena a maior quantidade de serotonina presente no organismo. Após a liberação do 5-HT na fenda sináptica, parte é recapturada no neurônio pré-sináptico, enquanto a porção remanescente sofre degradação pela enzima monoamino-oxidase (MAO)[6].

Os neurônios serotoninérgicos são encontrados sobretudo na rafe do tronco encefálico e projetam-se para o encéfalo e para a medula espinhal. No encéfalo, algumas áreas são especialmente ricas em terminações serotoninérgicas: núcleo supraquiasmático, corpo geniculado ventrolateral, amígdala e hipocampo[6]. A serotonina tem importantes ações no organismo, incluindo controle de temperatura, comportamento, humor, ciclo sono-vigília, motilidade gastrointestinal, tônus motor e vascular[6,7].

O excesso de 5-HT no organismo pode culminar na síndrome serotoninérgica. Dentre as drogas associadas a esse quadro clínico, destacam-se os inibidores da MAO (IMAOs), antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, opioides, antibióticos, fármacos anti-migranosos, lítio, levodopa, triptofano, substâncias anorexígenas e drogas de abuso (como metilenodioximetanenfetamina ou MDMA, ácido lisérgico ou LSD, cocaína e anfetamina)[7–9].

As manifestações clínicas desta síndrome potencialmente fatal são caracterizadas pela tríade de hiperatividade neuromuscular (com hiperreflexia, rigidez e clônus), instabilidade autonômica (taquicardia, hipertensão, midríase, diaforese e hipertermia) e alterações de estado mental (como agitação, ansiedade e confusão mental)[8]. A tendência é que a fase inicial se manifeste com taquicardia, midríase e diaforese. A partir disso, evolui com hipertensão, hipertermia, hiperreflexia (especialmente nos membros inferiores e no tendão patelar) e ansiedade em quadros clínicos moderados. Em casos a avançados, pode haver *delirium*, rigidez muscular e choque circulatório[7].

Em um estudo prospectivo com pacientes que apresentaram síndrome serotoninérgica, tremor e tontura foram os principais sintomas reportados, enquanto os distúrbios de marcha foram o principal motivo que levou os pacientes a buscarem auxílio médico. Todos os pacientes apresentaram hiperreflexia, enquanto taquicardia e clônus foram observados em 82% dos pacientes avaliados[10-12].

Os principais diagnósticos diferenciais são feitos com crise de ansiedade, síndrome neuroléptica maligna, hipertermia maligna, síndrome anticolinérgica ou simpaticomimética e infecções do sistema nervoso central (SNC)[7,9].

A interrupção das substâncias serotoninérgicas e o tratamento suportivo das manifestações autonômicas e neurológicas são suficientes na maioria dos casos. Para casos que necessitem de sedação, deve-se optar pelos benzodiazepínicos, evitando os efeitos anticolinérgicos dos antipsicóticos. Medidas de resfriamento podem ser adotadas, auxiliando no controle da temperatura corpórea e dos sinais vitais[9]. Além do tratamento suportivo, alguns relatos sugerem o uso de ciproeptadina (12 mg por via oral) ou clorpromazina (25 a 50 mg por via endovenosa) como tratamentos específicos para a síndrome serotoninérgica[8].

## Síndrome anticolinérgica

A acetilcolina (ACh) é um neurotransmissor sintetizado no citoplasma do terminal nervoso e armazenado em vesículas sinápticas que o liberam por exocitose. Posteriormente, o neurotransmissor é hidrolisado pela acetilcolinesterase (AChE), enzima encontrada em altas concentrações na placa

terminal pós-sináptica na junção neuromuscular (JNM). Neste ponto, a enzima realiza a remoção imediata da ACh, evitando seu efeito em receptores adjacentes[6]. A ACh atua em dois tipos de receptores: muscarínicos (predominantes no hipocampo, córtex e tálamo e no SNP, apresentando cinco subtipos: M1 a M5) e nicotínicos (predominantes na JNM)[13].

Dentre os locais de ação da ACh no organismo, destacam-se coração (efeitos cronotrópico, inotrópico e dromotrópico negativos), olhos (miose), SNC (cognição, controle motor e nocicepção), glândulas sudoríparas (aumento da sudorese), salivares (aumento da salivação), pulmões (broncoconstrição e aumento das secreções brônquicas), bexiga (aumento da pressão miccional e do peristaltismo ureteral) e trato gastrointestinal (aumento da motilidade e das secreções gastrointestinais)[6,13]. Nesses sítios, os medicamentos anticolinérgicos exercem um antagonismo competitivo[8]. Contudo, nos receptores nicotínicos, o efeito destes fármacos é praticamente nulo[14].

A intoxicação por anticolinérgicos (atropina, escopolamina, biperideno, ipratrópio, tiotrópio, hiosciamina, dentre outros) ou fármacos de outras classes que possuem atividade anticolinérgica (anti-histamínicos, antipsicóticos, antiespasmódicos, antiparkinsonianos, antidepressivos tricíclicos e relaxantes musculares) são as principais medicações associadas à síndrome anticolinérgica. Além disso, drogas ilícitas e substâncias encontradas na natureza podem exercer efeitos anticolinérgicos: heroína, cocaína, beladona (*Atropa belladonna*), trombeta (*Datura stramonium*) e agário-das-moscas (*Amanita muscaria*)[6,8,14]. Provavelmente em decorrência do amplo acesso, a intoxicação por anticolinérgicos é principalmente causada pelo uso de anti-histamínicos[14].

Ao bloquear a ação da ACh nos receptores muscarínicos, estas substâncias exercem efeito antagônico da ACh. Nas intoxicações, estes efeitos são intensificados e podem ocorrer taquicardia, aumento do intervalo QT, midríase, confusão mental, irritabilidade, alucinações, *delirium*, xerostomia, retenção urinária e constipação. Casos mais graves podem evoluir para hipertermia, movimentos mioclônicos espasmódicos, coreia, rabdomiólise e coma[6,8,13].

Os principais diagnósticos diferenciais provavelmente são as infecções de SNC, uremia, síndrome serotoninérgica, síndrome simpaticomimética e intoxicação por salicilato[14]. A ausência da sudorese na intoxicação por anticolinérgicos é útil na diferenciação com intoxicação por compostos simpaticomiméticos[14]. Devem também ser consideradas as intoxicações mistas, em vez de puramente anticolinérgicas, especialmente importantes no uso de antidepressivos tricíclicos ou fenotiazinas[14].

O tratamento suportivo com especial atenção à via aérea e ao *status* volêmico é usualmente suficiente[8,14]. O tratamento específico em casos graves é realizado com a neostigmina, um inibidor da AChE de atuação periférica (útil no tratamento do íleo paralítico)[8,14]. O uso de carvão ativado é benéfico principalmente na primeira hora após a intoxicação. Procedimentos como hemodiálise, hemoperfusão e diálise peritoneal aparentemente não são eficientes nesse cenário[8]. Benzodiazepínicos e medidas de resfriamento são úteis no tratamento da agitação e da hipertermia, respectivamente[14]. Fluidos IV devem ser administrados para hipotensão e/ou rabdomiolise[14] e em caso de QRS alargado no eletrocardiograma, o tratamento de escolha é o bicarbonato de Sódio[13].

## Síndrome colinérgica

A síndrome colinérgica ocorre devido a uma hiperestimulação dos receptores muscarínicos e nicotínicos. As situações que mais comumente estão associadas à síndrome colinérgica são: pacientes portadores de miastenia *gravis* em uso de altas doses de inibidores de AChE; pacientes que receberam altas doses de inibidores da AChE para reverter bloqueio neuromuscular; pacientes expostos a substâncias inativadoras da AChE (como por pesticidas como os organofosforados e carbamato[15,16]); e pacientes em uso de compostos

com atuação anticolinesterásica e/ou colinérgica para disfunções vesicais crônicas[16]. Outros sinais clínicos incluem ataxia, coma e convulsões[16].

Os sintomas e sinais da síndrome colinérgica podem ser subdivididos em nicotínicos e muscarÍnicos[16]:

- sintomas nicotínicos: a ligação da acetilcolina com receptores nicotínicos na junção neuromuscular pode resultar em fasciculação e paresia. Outros sintomas nicotínicos são taquicardia e hipertensão; e

- sintomas muscarínicos: estimulação muscarínica tem como principais alterações as autonômicas parassimpáticas como miose, visão borrada, náusea, vômitos e diarreia, aumento de secreções incluindo secreções brônquicas, sialorreia, sudorese e bradicardia.

No cenário de emergência, é importante a diferenciação entre uma crise miastênica, uma intoxicação colinérgica pelo uso de piridostigmina ou a associação das duas condições clínicas em um paciente miastênico. Em um estudo chinês com mais de 2000 pacientes, a incidência de síndrome colinérgica foi de 3,4% versus 96,6% de crise miastênica, demonstrando que a síndrome colinérgica é um evento mais raro que a crise miastênica[18]. De qualquer forma, para o diagnóstico diferencial na hora da avaliação clínica, o exame físico e história com sintomas muscarínicos são os principais diferenciais[19].

O tratamento da síndrome colinérgica envolve medidas de suporte em terapia intensiva. A atropina é indicada logo na chegada do paciente com infusões em *bolus* até que as manifestações respiratórias sejam revertidas[16]. Dois ensaios clínicos não randomizados apontaram para uma superioridade da infusão contínua de atropina em detrimento de infusões em *bolus* repetidas após uma aplicação inicial, principalmente no caso de intoxicação por organofosforados, devido à sua ligação irreversível com a AChE[20,21].

## Hipervitaminoses

Nesse grupo, quatro vitaminas se destacam na prática clínica. As vitaminas A e B6 geram neurotoxicidade direta[22]. A vitamina D é comumente envolvida em "hipersuplementação" em idosos e vem sendo muito estudada no autismo assim como em portadores doenças imunomediadas nos últimos anos[23,24]. Por fim, a vitamina K cuja importância reside no fato dela ser o alvo da varfarina, um anticoagulante muito prescrito na prevenção secundária de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos[25]. Abaixo citamos as principais hipervitaminoses associadas a manifestações neurológicas:

- vitamina A: essa é a hipervitaminose mais bem caracterizada e se manifesta com hipertensão intracraniana, diplopia e convulsões, podendo evoluir para coma e morte na intoxicação aguda. Já nos casos de intoxicação crônica podem ocorrer sinais/sintomas de hipertensão intracraniana associados a xerodermia, alopecia e osteoporose[22,26];

- vitamina B6: a hipervitaminose pela vitamina B6 pode causar neuropatia sensitiva com ataxia incapacitante por degeneração do gânglio da raiz dorsal [22,26];

- vitamina D: a hipervitaminose D pode ocasionar hipercalcemia que se manifesta pelo aumento do risco de arritmias cardíacas, nefrocalcionose e insuficiência renal[26]; e

- vitamina K: os casos de hipervitaminoses são raros[26], contudo, pacientes em uso de antagonistas de vitamina K estão sujeitos a diversas interações medicamentosas e alimentares, devendo ser alertados sobre alimentos e suplementos que possam conter altas doses de vitamina K[25].

## Miscelânea

Na Tabela 1, encontramos uma miscelânea de substâncias potencialmente causadoras de intoxicação exógena no SNC, incluindo metais pesados e drogas de abuso[27–29].

| Substância | Características | Clínica | Diagnóstico | Tratamento |
|---|---|---|---|---|
| ÁLCOOL | Os efeitos agudos dependem da dose, taxa de aumento no plasma, presença concomitante de outras drogas, e experiências previas<br>Alterações comportamentais, psicomotoras e cognitivas podem iniciar com níveis a partir de 0,02 a 0,03g/dL de álcool (correspondente a 1 ou 2 drinques) | Depressão respiratória é o principal achado na intoxicação aguda<br>Comportamento Agressivo, hálito etílico, olhos vermelhos e lacrimejantes<br>Arritmia cardíaca ou instabilidade de pressão arterial podem estar presentes | O diagnostico de abuso ou dependencia de alcool se dá por meio da entrevista, com a identificação de um padrão de uso repetido de bebidas alcóolicas. Alguns questionários específicos podem complementar o diagnostico. | Intoxicação aguda: monitoramento de sinais vitais e via aérea<br>Alterações de comportamento: preferência por Benzodiazepínicos de ação curta (Ex. Lorazepam 1 a 2 mg VO ou IV)<br>Reabilitação de alcoolistas: principalmente com medidas cognitivo-comportamentais |
| OPIÓIDES | Os aspectos clínicos do uso abusivo estão vinculados `a via de administração e `a rapidez de um bolus de opióide chegar ao cérebro<br>Efeitos podem ser no SNC, com sedação e euforia, ou no SNP; podem também acometer uma gama de outros órgãos | Respirações superficiais e lentas<br>Miose pupilar<br>Bradicardia<br>Hipotermia<br>Estupor ou Coma<br><br>*Os opiáceos não costumam produzir convulsões. | Realizado por meio de sinais e sintomas clínicos. O resultado de testes toxicológicos de sangue e urina apenas complementam. | Suporte das funções vitais, incluindo intubação se necessário<br>Antagonistas Opiáceos (Ex. Naloxona 0,4-2mg IV ou IM). Período de resposta de 1 a 2 minutos. |

| Substância | Características | Clínica | Diagnóstico | Tratamento |
|---|---|---|---|---|
| COCAÍNA | É um estimulante e anestésico local, com propriedades vasoconstritoras potentes<br>Via de administração pode ser oral, intranasal, intravenosa, ou inalação após pirólise | Estado hiperadrenérgico:<br><br>Hipertensão Arterial<br>Taquicardia<br>Crises Epilépticas<br>Dispneia<br>Arritmias ventriculares | Realizado por meio da investigação com sinais e sintomas clínicos + história de exposição à substância. | Para as crises epilépticas: Diazepam IV com doses até 0,5mg/kg por um período de 8h<br>Arritmias ventriculares: Propranolol IV 0,5 a 1,0 mg<br><br>* Pode ser necessários cuidados em UTI. |
| MACONHA E COMPOSTOS DE *CANNABIS* | A intoxicação aguda por Maconha e derivados está relacionada com a dose de THC e a via de administração.<br>O THC é absorvido mais rapidamente através do fumo do que pelos compostos ingeridos. | Percepção de relaxamento e euforia leve<br>Déficits de discernimento, da concentração e da função perceptiva e psicomotora<br>Doses maiores podem desencadear efeitos sedativos<br>Efeitos físicos: hiperemia conjuntival, taquicardia, angina. | Realizado por meio da investigação com sinais e sintomas clínicos + história de exposição à substância. | Suporte |

| Substância | Características | Clínica | Diagnóstico | Tratamento |
|---|---|---|---|---|
| LSD | O LSD é um potente alucinógeno, em que doses orais de apenas 20 microgramas podem induzir efeitos psicológicos e fisiológicos profundos.<br>Os efeitos podem persistir por 12 a 18h. | Efeitos físicos: taquicardia, hipertensão, midríase, tremores, hiperpirexia.<br>Efeito psicológico mais comum é episódio de pânico (*"bad trip"*). | Realizado por meio da investigação com sinais e sintomas clínicos + história de exposição à substância. | Suporte Ansiolíticos em baixas doses se necessário. |
| CHUMBO | A toxicidade por chumbo varia dependendo da dose e da cronicidade da exposição | • Sintomas inespecíficos: irritabilidade, dor abdominal, anorexia, hipertensão e outras doenças cardiovasculares<br>• Achados neurológicos: encefalopatia, confusão, dores de cabeça, convulsões e neuropatia periférica. | • Níveis sanguíneos de chumbo aumentados (> 4,9 mcg/dL) em amostra de capilares ou de sangue venoso.<br>• Investigação completa inclui: hemograma, eletrólitos, creatinina sérica, ureia, glicemia e exame de imagem abdominal. | • Remover a fonte de exposição e otimizar o estado nutricional do paciente<br>• Terapia com Quelantes de Chumbo está recomendada para:<br>(1) Crianças com concentração de chumbo no sangue superior a 45mcg / dL<br>(2) Adultos com concentração de chumbo no sangue superior a 70 a 100 mcg / dL<br>(3) Qualquer paciente com encefalopatia por chumbo |

Tabela 1: Miscelânea de substâncias potencialmente causadoras de intoxicação.

Fonte: Os autores, 2021.

## DISTÚRBIOS METABÓLICOS

### Introdução aos distúrbios metabólicos

Os distúrbios metabólicos que acometem o SNC se caracterizam pela ausência ou disfunção de uma enzima necessária para uma reação química específica no corpo[30]. Essa alteração metabólica pode causar danos progressivos e permanentes secundários ao acúmulo de uma substância a níveis tóxicos no corpo; privar o corpo de componentes essenciais (como aminoácidos); ou utilizar vias metabólicas acessórias.

As manifestações neurológicas são os sinais e sintomas proeminentes nesse grupo de doenças, compondo os erros inatos do metabolismo (EIM), que acometem principalmente a faixa etária pediátrica. As apresentações clínicas dos EIM incluem ataxias, distúrbios do movimento, epilepsias infantis e neuropatia periférica[31], as quais serão abordadas individualmente de acordo com o erro inato a ser descrito no corpo do texto.

Embora os distúrbios metabólicos sejam raros, a detecção e intervenção precoces são inestimáveis em alguns pacientes, pois o dano neurológico representa uma carga significativa para os pacientes e suas famílias. Com os testes de triagem neonatal, é possível prevenir as disfunções metabólicas, assim, avaliando e garantindo marcos de neurodesenvolvimento normais ou quase normais[30].

As terapias atuais ainda são limitadas para os EIM. Terapias de reposição enzimática estão disponíveis para algumas doenças e o transplante de medula óssea pode ser uma opção para alguns pacientes. Outras terapias incluem restrições ou suplementação dietéticas.

Neste capítulo, também abordaremos aspectos dos distúrbios no metabolismo da glicose, o qual desempenha um importante papel relacionado na neuroenergética, neurotransmissão, armazenamento de energia, biossíntese e defesa oxidativa. Assim sendo, a manutenção do metabolismo da glicose é crucial para a fisiologia normal do sistema nervoso.

Os desarranjos adquiridos ou secundários no metabolismo de carboidratos, como diabetes *mellitus* (DM), cetoacidose diabética (CAD), coma hiperosmolar e hipoglicemia, são acompanhados por numerosas alterações estruturais, comportamentais e bioquímicas do SNC[32]. Estudos já relacionam a DM com várias condições comórbidas, incluindo depressão, ansiedade e disfunções cognitivas[33,34].

### Distúrbios neurológicos associados à glicose

O metabolismo da glicose abre um leque de doenças (agudas ou crônicas) de vasta amplitude na neurociência, como: manifestações neurológicas associadas à DM, espectro de síndromes do transportador de glicose tipo 1 (GLUT1), crises hipercatabólicas em erros inatos de metabolismo da glicose, espectro do metabolismo da glicose em síndromes demenciais, distúrbios da glicose na abordagem aos eventos cerebrovasculares, dentre vários outros.

Alguns dos distúrbios neurológicos associados à glicose são abordados em diferentes momentos do livro e até mesmo desse capítulo. Nesse tópico, o foco se dará às manifestações clínicas mais prevalentes. Nesse momento, cabe-nos frisar os sinais/sintomas neurológicos associados à DM com seu espectro de disfunções crônicas e agudas.

#### Manifestações neurológicas crônicas na diabetes *mellitus* (DM)

Essa doença engloba um conglomerado de distúrbios metabólicos heterogêneos que se aglutinam fisiopatologicamente na hiperglicemia crônica. O gatilho chave para a expressão do fenótipo da DM pode ocorrer por déficit da secreção de insulina assim como um distúrbio no efeito da insulina (por resistência periférica, por exemplo)[35]. A doença pode se expressar na gestação em mulheres com DM gestacional e uma disfunção na resistência

à insulina que, geralmente, é diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez[36].

Na maioria dos pacientes com DM tipo 1, expressa a doença secundariamente à destruição de células β pancreáticas, o que leva a uma deficiência absoluta de insulina (como por auto-anticorpos que atuam contra o próprio pâncreas do doente). Entretanto, a DM tipo 1 também por ser induzida por inibidores de *checkpoint* e pode se manifestar no fenótipo LADA ou diabetes autoimune latente em adultos[37].

Já a DM tipo 2, pode variar de uma resistência à insulina predominante com uma deficiência relativa de insulina a um defeito amplamente secretor com resistência à insulina. Nesse caso, há frequentemente associação a outras doenças (por exemplo, a síndrome metabólica)[37].

Nos dois subtipos, as grandes manifestações neurológicas são as neuropatias. As principais formas englobam o acometimento da via visual com a retinopatia diabética, manifestações de neuropatia diabética com padrão de ''botas e luvas'' nas extremidades dos membros, acometimento de plexo celíaco na gastroparesia diabética e disfunções sexuais em homens (como disfunção erétil) após acometimento da inervação autonômica sacral para os órgãos genitais[38].

Neuropatias motoras isoladas de nervos cranianos também já foram descritas nesse cenário (como do III, IV e VI pares cranianos, mais frequentemente de forma unilateral), porém, não é a forma mais comum de neuropatias associadas à DM. As neuropatias na DM são mais comumente associadas a lesões nervosas subclínicas ou são tipicamente dolorosas e predominam sensorialmente, embora possa ocorrer envolvimento autonômico associado[39].

Como geralmente há lesão preferencial de fibras de pequeno calibre e os estudos de condução nervosa podem ser relativamente insensíveis, a biópsia de pele com avaliação da densidade das fibras nervosas intraepidérmicas pode ser um bom método para confirmar o diagnóstico. O tratamento da síndrome metabólica e das neuropatias associadas à resistência à insulina deve incluir reeducação alimentar com dieta balanceada, prática de exercícios físicos, manutenção da normoglicemia e terapia farmacológica direcionada para fatores de risco modificáveis[39].

Além disso, em longo prazo, o aumento do risco de AVE é marcante e a DM por si só é um fator de risco independente para AVE. Pesquisas recentes têm sugerido também que a DM aumenta o risco de depressão, déficit cognitivo leve e de síndromes demenciais. Por essa razão, o diagnóstico e o tratamento precoces são os fatores que mais mudam o desfecho desses pacientes em longo prazo[40–42].

## Manifestações neurológicas agudas na DM

Além disso, são muito prevalentes como disfunções agudas no paciente diabético, a hipoglicemia e os estados hiperosmolares (CAD e estado hiperosmolar hiperglicêmico ou EHH).

### Hipoglicemia

Como a glicose é o principal substrato energético utilizado pelo encéfalo, existem vários mecanismos reguladores para manter a glicemia em níveis fisiológicos. Quando esses mecanismos falham ou são defeituosos, ocorre a hipoglicemia. Devido a isso, a hipoglicemia geralmente ocorre no contexto do tratamento da DM com agentes hipoglicemiantes, como as sulfonilureias ou a própria insulina. Os sinais/sintomas neurológicos de hipoglicemia tendem a ser inespecíficos (dentre eles, os mais comuns são cefaleia, náuseas com ou sem vômitos e irritabilidade). Dividiremos os principais sinais/sintomas de hipoglicemia em sintomas autonômicos e neuroglicopênicos.

Os sinais/sintomas autonômicos ocorrem em concentrações de glicemia de aproximadamente 60 mg / dl (3,3 mmol / l), enquanto os sintomas neuroglicopênicos ocorrem em concentrações de

glicemia de aproximadamente 50 mg / dl (2,8 mmol / l) ou menos [43].

Os sinais/sintomas autonômicos podem ainda ser divididos em sintomas adrenérgicos (que incluem palpitações, taquicardia, ansiedade e tremores) e colinérgicos (dentre os quais, destacam-se sudorese, calor, náusea e fome). Os sinais/sintomas neuroglicopênicos incluem fraqueza, alterações comportamentais, alterações visuais, confusão, disartria, tontura / desmaio, amnésia, letargia, convulsão, perda de consciência e coma. Sabe-se que a morte encefálica ocorre em casos nos quais a hipoglicemia é prolongada[44,45].

Além disso, a hipoglicemia pode se manifestar com déficits neurológicos agudos/súbitos que simulam o AVE, como hemiparesias ou hemiplegias súbitas. Sendo assim, é mandatória a realização de hemoglucoteste (HGT) na admissão de pacientes com suspeita clínica de AVE em qualquer serviço de saúde[46].

Por isso, é importante confirmar a hipoglicemia estabelecendo a presença da tríade de Whipple antes de iniciar qualquer correção para tal. O HGT é um método simples, pouco invasivo e rápido para tal diagnóstico. Quando possível, a avaliação da hipoglicemia deve ser realizada no momento da ocorrência espontânea dos sintomas[47].

O tratamento da hipoglicemia aguda é importante para prevenir sequelas de hipoglicemia prolongada que pode resultar em sequelas neurológicas irreversíveis. O tratamento da hipoglicemia induzida por drogas geralmente envolve a suspensão da droga relacionada ao evento e a reversão da hipoglicemia aguda. Isso pode ser feito por via oral com 15 g de glicose em pacientes que estão conscientes e não apresentam sintomas graves. Em pacientes que não podem tomar glicose oral ou têm hipoglicemia grave, a correção com dextrose a 50% ou glucagon é necessária. Uma infusão de dextrose 10% a 100 ml / hora é então usada para manter os níveis de glicose no sangue e pode ser necessária por várias horas, pois a descontinuação prematura pode resultar em novos episódios de hipoglicemia[48,49].

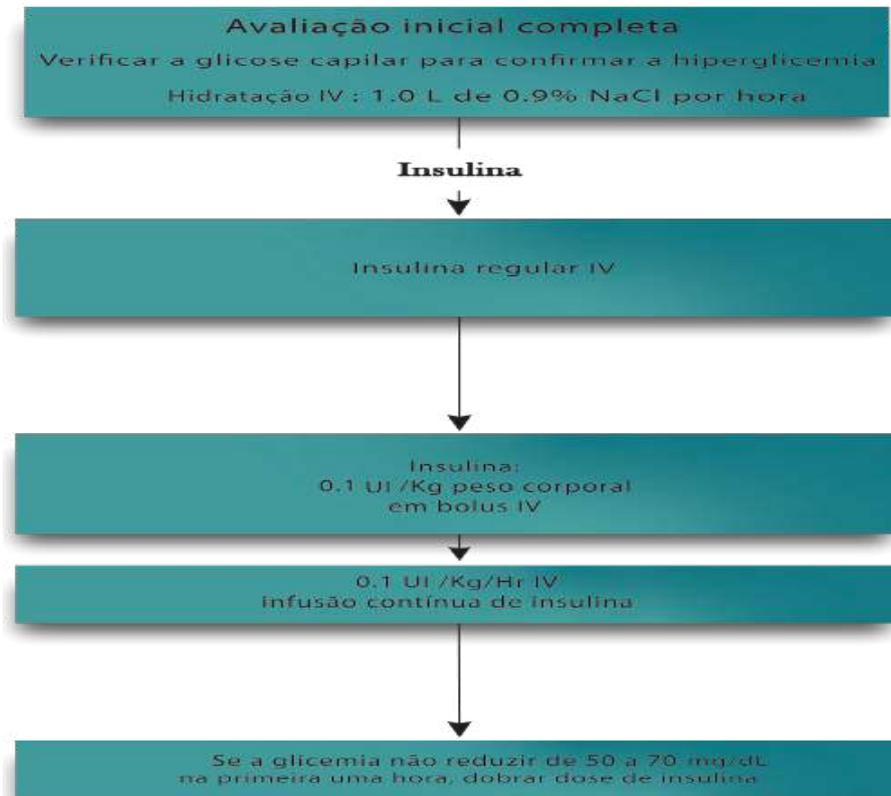
**Estados hiperosmolares**

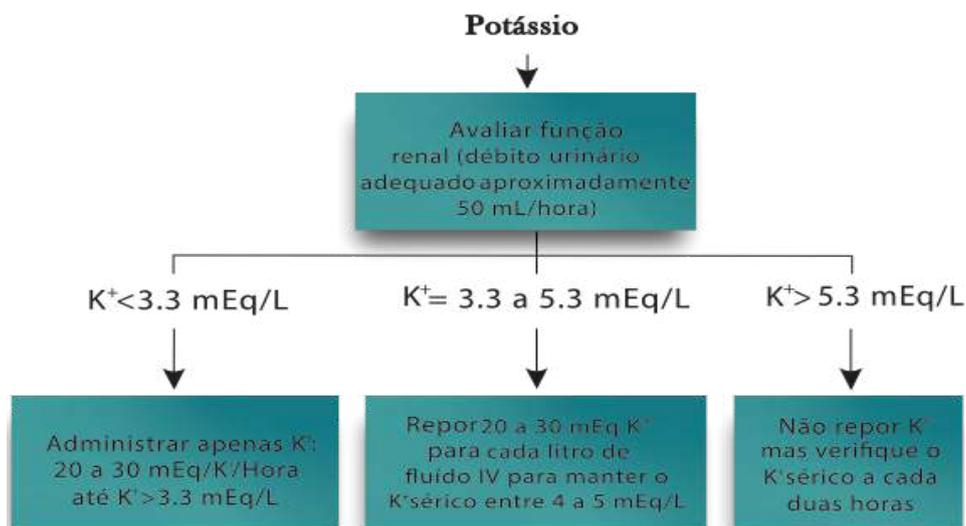
A CAD e o estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH) são as emergências hiperglicêmicas mais graves e com risco de morte aos pacientes com DM. Esses quadros clínicos são analisados como entidades separadas, porém, no foco sindrômico neurológico eles serão discutidos juntos nessa seção acoplados dentro de um espectro de emergências hiperglicêmicas. Tanto a CAD quanto o EHH podem ocorrer em pacientes com DM tipo 1 e DM tipo 2. No entanto, a CAD é mais comum em jovens com DM tipo 1 e o EHH é mais comum nos pacientes adultos com DM tipo 2[50,51].

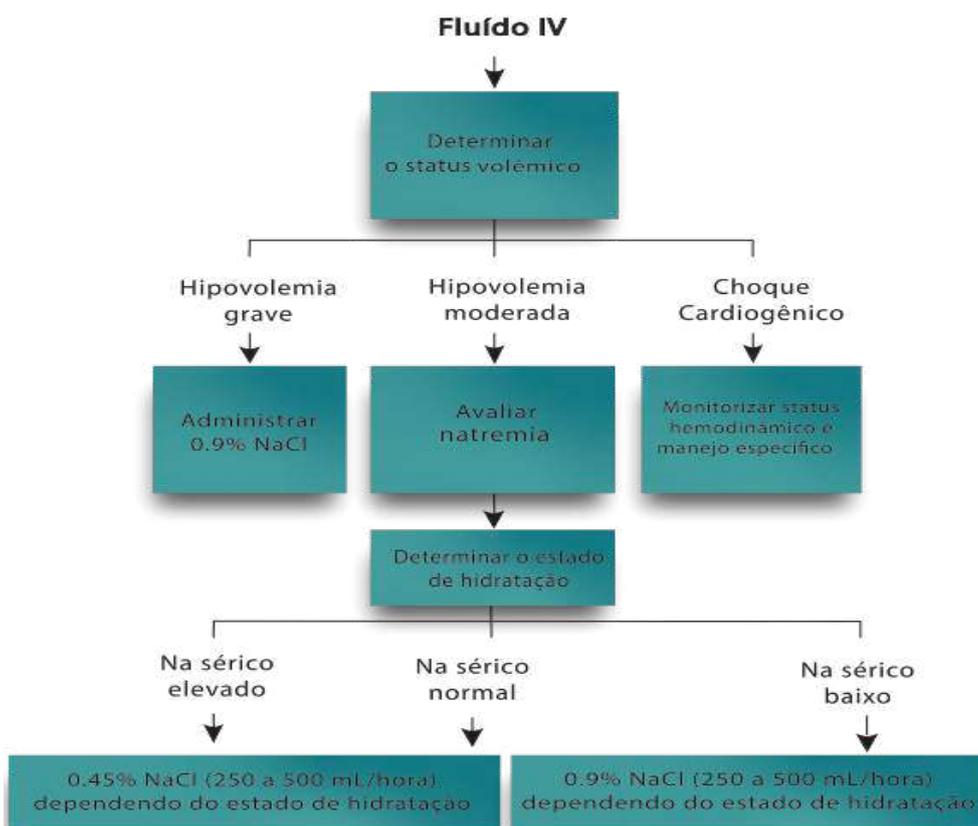
As infecções representam a causa mais comum da CAD em todo o mundo. No entanto, a baixa adesão ao tratamento com insulina é a causa precipitante mais comum da CAD em pacientes jovens com DM tipo 1 e em populações do interior dos Estados Unidos. O curso clínico é abrupto com poliúria, glicosúria, coma e até morte. As manifestações neurológicas são inespecíficas, com confusão mental, letargia e rebaixamento do nível de consciência sendo as principais manifestações[52–55].

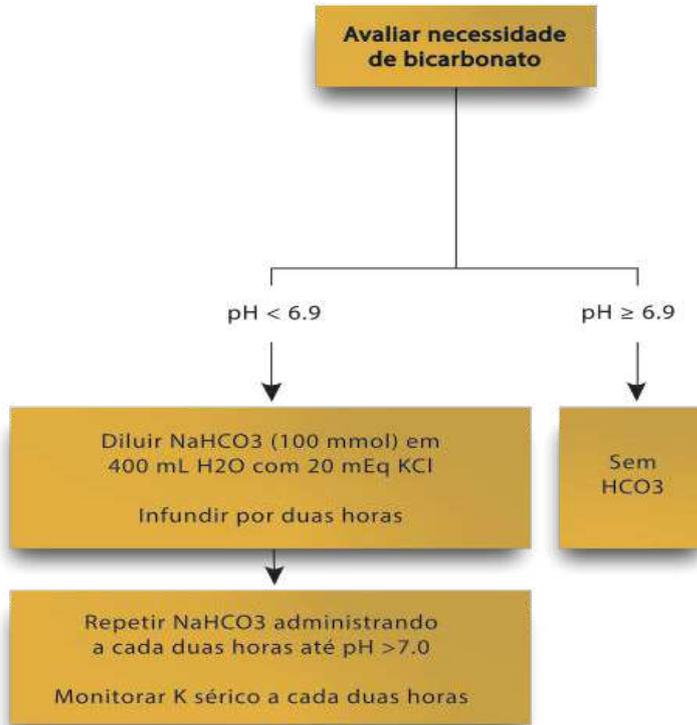
Medidas terapêuticas semelhantes são recomendadas para o tratamento de CAD e HHS. Os detalhes terapêuticos de cada uma dessas entidades clínicas não cabem ao escopo e ao foco desse capítulo e por isso, sumarizamos em fluxogramas os objetivos mandatórios na conduta de cada estado hiperglicêmico. Em geral, os objetivos do tratamento incluem a correção da desidratação com re-expansão volêmica, correção da hiperglicemia, da hiperosmolalidade, do desequilíbrio eletrolítico (principalmente com o íon potássio) e o aumento da cetonemia. É fundamental a identificação assim como a correção do(s) evento(s) precipitante(s). Durante o tratamento, o monitoramento frequente dos sinais vitais, volume e taxa de administração de fluidos, dosagem de insulina e débito urinário são necessários para avaliar a resposta ao tratamento

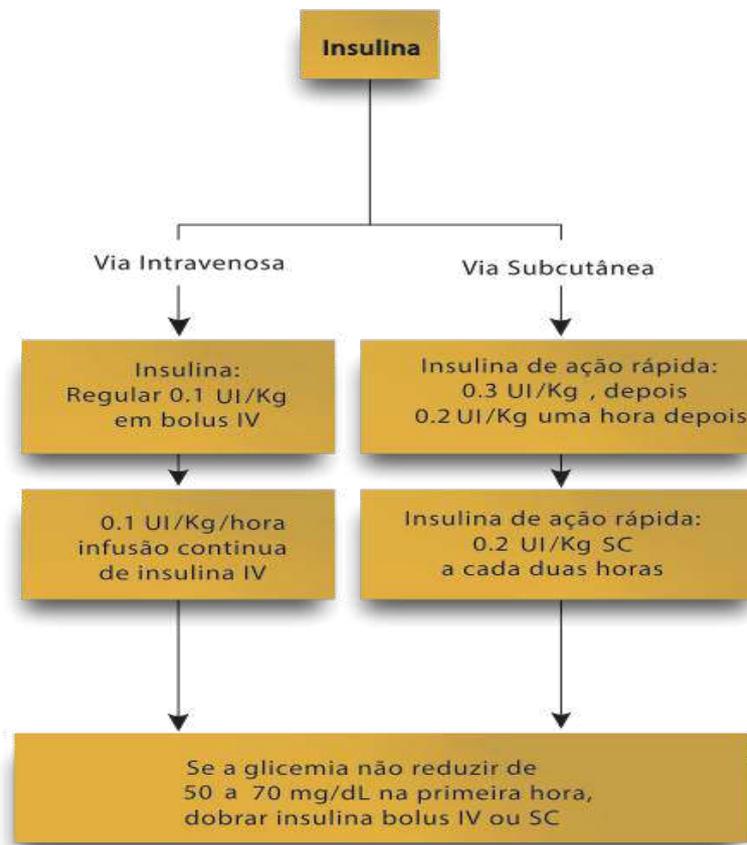
médico. Além disso, as avaliações laboratoriais de glicemia e eletrólitos, pH venoso, bicarbonato e *gap* aniônico devem ser repetidas a cada 2 a 4h com gasometrias seriadas[56,57].

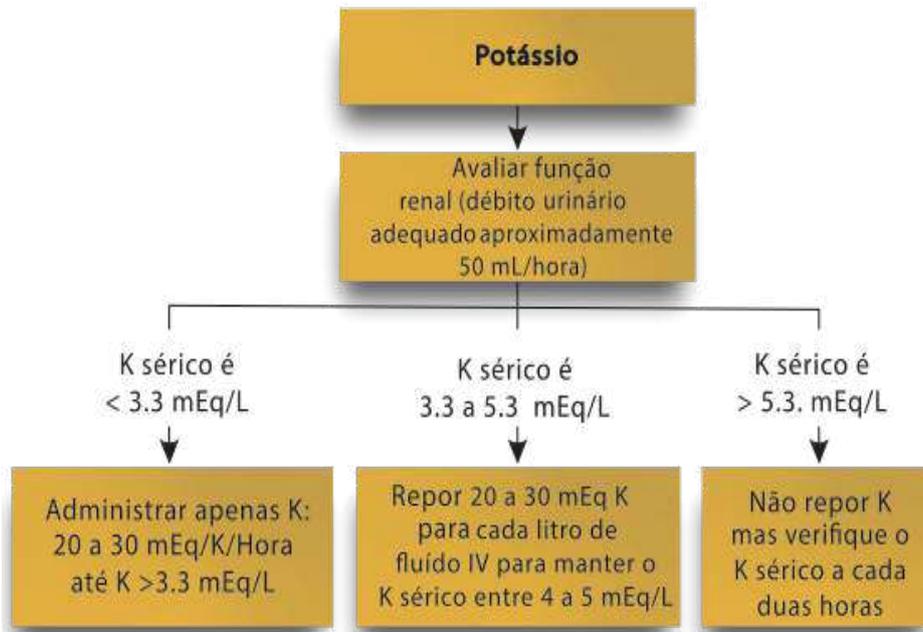
No EHH, é crucial a correção da hiperglicemia com insulinoterapia de emergência (como mostrado no Fluxograma 1), a avaliação com manejo da calemia (como mostrado no Fluxograma 2) e a pronta reexpansão volêmica (como mostrado no Fluxograma 3). Já na CAD, os pilares do manejo dessa complicação hiperglicêmica aguda se dão com: análise da gasometria arterial a fim de considerar reposição de bicarbonato (Fluxograma 4), insulinoterapia de emergência (Fluxograma 5), avaliação com manejo da calemia (Fluxograma 6) e reexpansão volêmica (Fluxograma 7).

Fluxograma 1. EHH. Correção da hiperglicemia com insulinoterapia de emergência.

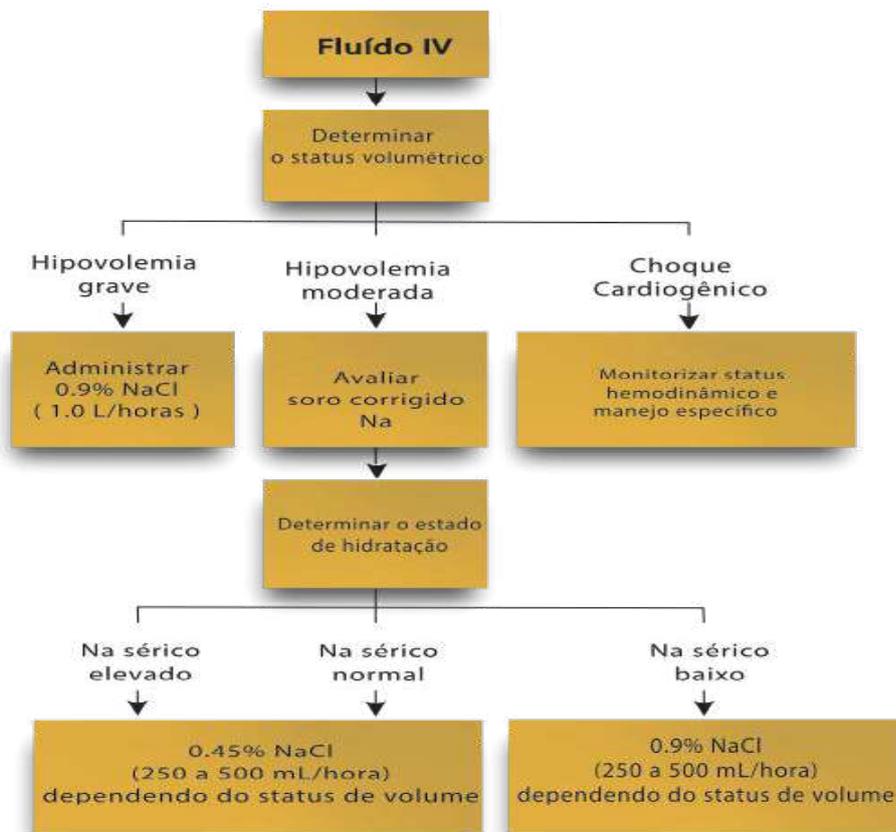
Fonte: Os autores, 2021.

Fluxograma 2.

Fonte: Os autores, 2021.

Fluxograma 3. EHH. Pronta reexpansão volêmica.

Fonte: Os autores, 2021.

Fluxograma 4. CAD. Análise da gasometria arterial para reposição de bicarbonato.

Fonte: Os autores, 2021.

Fluxograma 5. CAD. Insulinoterapia de emergência.

Fonte: Os autores, 2021.

Fluxograma 6. CAD. Reexpansão volêmica.

Fonte: Os autores, 2021.

Fluxograma 7. CAD. Avaliação com manejo da calemia.

Fonte: Os autores, 2021.

## Erros inatos do metabolismo

### Introdução

Erros inatos do metabolismo (EIM) constituem um grupo heterogêneo de patologias decorrentes, em sua maioria, de alterações genéticas (herdadas ou mutação espontânea) que levam a uma deficiência enzimática/proteica e, consequentemente, a uma falha de diversas vias metabólicas. Apesar de cada erro inato do metabolismo ser considerado muito raro individualmente, em conjunto ocorrem em aproximadamente 1 em cada 2500 nascimentos[58]. As manifestações clínicas são diversas, com apresentação aguda ou crônica e acometimento multi-sitêmico ou de órgão específico. Os primeiros sintomas podem ocorrer desde o período intrauterino até a senilidade. O conhecimento dessas doenças faz-se necessário uma vez que várias possuem tratamento específico que proporciona mudança no prognóstico[58,59].

A falha das vias metabólicas pela deficiência enzimática/proteica pode levar ao acúmulo de substratos não metabolizados, à carência de um produto que deixou de ser produzido ou à formação de metabólitos originados por vias metabólicas acessórias[59,60](Figura 2).

#### Manifestações clínicas

Sinais clínicos e sintomas decorrentes dos EIMs podem ser encontrados em todos os sistemas do organismo. As manifestações neurológicas e gastrointestinais costumam ser as mais frequentes, estando presentes em cerca de 80% dos casos[61]. Apresentação clínica pode ser aguda ou crônica.

Sinais agudos compreendem vômitos episódicos acompanhados por desidratação e choque, letargia, coma, rabdomiólise e hipoglicemia relacionados a diferentes doenças (como infecções leves de vias aéreas superiores, infecção urinária não complicada, etc), estresse ou jejum prolongado (ou seja, situações que desencadeiem “estresse” no organismo). Manifestações crônicas incluem atraso do crescimento, hepatomegalia, cardiomiopatia, paraplegia espástica, atraso ou regressão do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM)[61,62].

### Exames complementares

A avaliação clínica inicial é fundamental para planejar a investigação complementar necessária, sendo feita de maneira lógica de acordo com a hipótese diagnóstica. Em algumas situações o quadro clínico pode favorecer a suspeição de uma determinada doença e, assim, promover a solicitação de um exame complementar específico. Contudo, a sobreposição de sinais e sintomas das diferentes formas de erros inatos pode ocorrer, sendo necessária a solicitação de mais exames complementares para elucidação diagnóstica (Tabela 2)[61,63]. O diagnóstico precoce é imprescindível para um tratamento adequado e efetivo, tendo o rastreio neonatal um importante aliado.

#### Tratamento

Algumas apresentações de EIMs possuem tratamento clínico específico e individualizado. As alternativas classicamente consistem em terapia dietética e suportiva. Porém, recentemente outras opções terapêuticas tornaram-se disponíveis como reposição de enzimas e coenzimas, remoção de substâncias danosas, transplante de células e órgãos, terapia genética. Sendo assim, a identificação precisa do respectivo EIM proporciona, em alguns casos, o início precoce de um tratamento efetivo, evitando progressão de sintomas e, eventualmente, um desfecho catastrófico[58–64].

#### Principais exemplos de erros inatos do metabolismo

*Desordens do metabolismo intermediário afetando moléculas pequenas*

Metabolismo intermediário pode ser definido como uma rede de reações bioquímicas de degradação (catabolismo), síntese (anabolismo) e

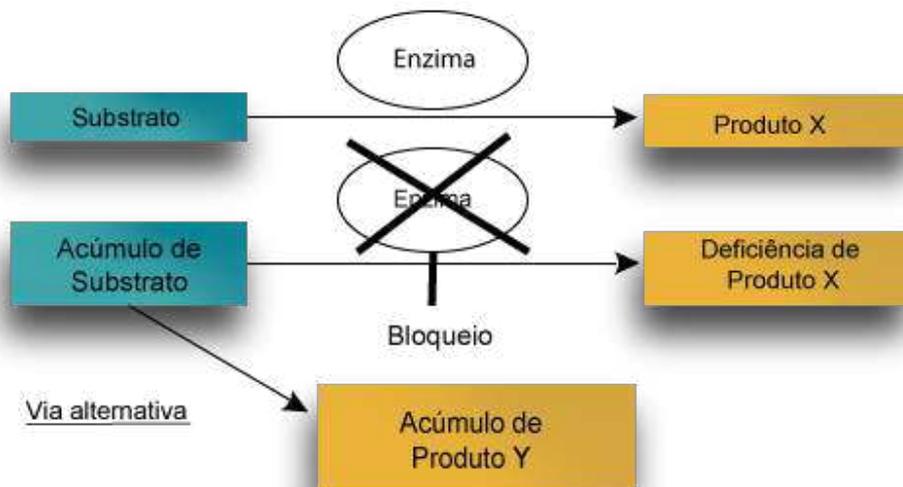



Figura 2 – Representação esquemática dos mecanismos fisiopatológicos dos EIMs.

Fonte: Os autores, 2021.

| Investigação | Exame |
|---|---|
| Etapa inicial | hemograma, glicemia, gasometria, sódio, potássio, cálcio, ácido úrico, cloro, função e bioquímica hepática, função renal, amônia e lactato, perfil lipídico, creatinofosfoquinase (CPK), hormônio estimulante da tireóide (TSH), parcial de urina e liquor |
| Etapa adicional | cromatografia de aminoácidos no plasma, perfil de acilcarnitinas, dosagem de ácidos graxos de cadeia muito longa, enzimas lisossomais, biópsia muscular, exames de sequenciamento genético de nova geração |

Tabela 2: Exames complementares nos erros inatos do metabolismo.

Fonte: Os autores, 2021.

reciclagem que permite um ciclo de troca contínua entre células e nutrientes trazidos pela alimentação e respiração. Compreende uma vasta gama de proteínas, sendo a maioria enzimas e moléculas transportadoras (Tabela 3)[60,61].

| - Não interferem no desenvolvimento embriológico e fetal |
|---|
| - Intervalo livre de sintomas variável (dias, meses ou anos após nascimento) |
| - Sinais de intoxicação geralmente agudos (podem ser crônicos) |
| - Crises metabólicas agudas desencadeadas por estressores como jejum, catabolismo, febre, doença concomitante, ingesta alimentar |
| - Diagnóstico baseado na cromatografia de aminoácidos plasmáticos e urinários, ácidos orgânicos e acilcarnitina |
| - Boa parte é tratável e requer remoção emergencial da toxina por dietas específicas, procedimentos extracorpóreos, vitaminas e medicações de depuração |

Tabela 3: Similaridades entre as desordens do metabolismo intermediário afetando moléculas pequenas.

Fonte: Os autores, 2021.

Fazem parte deste conjunto EIMs que levam a uma apresentação clínica de intoxicação aguda (podendo ser progressiva) através do acúmulo de compostos normais/anormais próximos aos bloqueios metabólicos (Tabela 4)[60].

| Grupo | Doença | Características | Clínica |
|---|---|---|---|
| Acidemias orgânicas | Acidemias sistêmicas - Acidemias isovalérica, propiônica | Sinais de intoxicação com alteração nos exames iniciais | Acidose metabólica, hipo/hiperglicemia, leucopenia, trombocitopenia |
| | Acidemias cerebrais - Acidúria glutárica tipo I, doença de Canavan | Não apresentam distúrbios metabólicos sistêmicos. | Manifestações neurológicas variadas. |
| Aminoacidopatias | Fenilcetonúria | Autossômica recessiva. Deficiência enzima fenilalanina hidroxilase. Diagnóstico – triagem neonatal | Primeiros meses de vida. Atraso DNPM, crises convulsivas, distúrbios do movimento. Cheiro de mofo ou rato. Restrição de ingestão da fenilalanina. |
| | Tirosinemia tipo I | Deficiência enzima fumarilacetoacetato hidrolase. | Aguda – vômitos, tubulopatia renal, insuficiência hepática Crônica – neuropatia periférica, hepatopatia, crises de dor e fraqueza Dx – dosagem fenilalanina e tirosina. TTO – restrição fenilalanina e tirosina, nitisinone, transplante hepático |
| | Doença do xarope do bordo | Autossômica recessiva. Deficiência complexo enzimático mitocondrial | Forma clássica mais grave e comum. Cheiro adocicado. Dx – aminoácidos plasmáticos. TTO – restrição de aminoácidos de cadeia ramificada |

| Intolerância aos açúcares | Galactosemia | Deficiência enzima GALT | Primeiras semanas – vômitos, hepatopatia, colestase, catarata.<br>Dx – cromatografia de glicídios, dosagem GALT.<br>TTO – restrição galactose |
|---|---|---|---|
| | Frutosemia | Deficiência de aldolase B | Sintomas após introdução de frutose – vômitos.<br>Letargia, hipoglicemia, visceromegalia.<br>TTO – restrição de frutose |
| Doenças do ciclo da uréia | Deficiência de carbamil fosfato sintetase<br>Deficiência de OTC<br>Argininemia | Maioria autossômica recessiva.<br>Toxicidade cerebral alta pela amônia | Encefalopatia, convulsões, tetraparesia, desmielinização, alterações cognitivas.<br>TTO – interrupção ingesta, redução catabolismo, remoção da amônia |

Tabela 4: Exemplos de desordens do metabolismo intermediário afetando moléculas pequenas.

Fonte: Os autores, 2021.

## *Desordens envolvendo primariamente o metabolismo energético*

As doenças deste grupo consistem em EIMs com sintomas devidos, em parte, a uma deficiência de produção ou uso de energia pelo fígado, miocárdio, músculos, cérebro, etc (Tabela 5)[60,61]. Transportadores de membrana de moléculas energéticas (glicose, ácidos graxos, etc) apresentam várias isoenzimas específicas de cada tecido (como transportador de glicose tipo 1 – cérebro), resultando em sintomas e sinais relacionados ao tecido acometido[61].

| - Alterações metabólicas: hipoglicemia, hiperlactatemia, acidose, hiper/hipocetonemia |
|---|
| - Hepatomegalia, hipotonia, miopatia, cardiomiopatia, atrofia óptica |
| - Crises recorrentes devido a eventos catabólicos |
| - Podem interferir no desenvolvimento embriológico |
| - Poucas são tratáveis |

Tabela 5: Similaridades entre as desordens envolvendo primariamente o metabolismo energético.

Fonte: Os autores, 2021.

Mitocondriopatias são as mais graves e geralmente intratáveis. Englobam defeitos da oxidação aeróbica da glicose manifestando-se como acidemias lácticas congênitas (defeitos do ciclo de Krebs, etc), desordens da cadeia respiratória mitocondrial, entre outras (Tabela 6)[59].

| Grupo | Características | Clínica | Diagnóstico | Tratamento |
|---|---|---|---|---|
| Glicogenoses Ex.: glicogenose tipo I, tipo II (doença de Pompe) | Defeitos no metabolismo do glicogênio – acúmulo/disfunção | Alterações hepáticas, musculares, mistas | Depende da forma de apresentação | Suporte; reposição enzimática |
| Mitocondriopatias Ex.: MERRF, MELAS, PEO | Herança materna, autossômica recessiva ou dominante. Defeitos no funcionamento da cadeia respiratória | Manifestações multissistêmicas – neurológicas, musculares, cardiológicas, renais, hepáticas | Clínica, alterações de exames inespecíficos, biópsia muscular, análise genética | Suporte |
| Defeitos da oxidação mitocondrial de ácidos graxos Ex.: defeitos do ciclo da carnitina | Interrupção de alguma etapa do metabolismo mitocondrial | Alterações hepáticas, musculares e cardíacas | Dosagem de carnitina no sangue e músculo; acilcarnitinas plasmáticas | Conforme defeito metabólico |

Tabela 6: Exemplos de desordens envolvendo primariamente o metabolismo energético.

Fonte: Os autores, 2021.

Defeitos energéticos citoplasmáticos são, geralmente, menos graves e incluem desordens da glicólise, metabolismo do glicogênio, defeitos do transportador de glicose (todas tratáveis), desordens do metabolismo da creatina (parcialmente tratáveis) e EIMs das vias da fosfato pentose (intratáveis)[61].

### *Desordens envolvendo moléculas complexas*

Grupo de patologias que afetam a síntese, o processamento, o controle de qualidade e o catabolismo de moléculas complexas em organelas celulares (mitocôndria, lisossomos, peroxissomos, retículo endoplasmático, etc)[59]. Sintomas geralmente são progressivos e não apresentam relação com condições sobrepostas (como infecções e alimentação). A maioria dos portadores não apresentará crises agudas[59–61]. Fazem parte deste conjunto as desordens de armazenamento lisossomal (Tabela 7), desordens peroxissomais (Tabela 8), erros inatos da purina e da pirimidina (afetam o metabolismo de ácidos nucleicos), erros inatos da síntese de colesterol (como a xantomatose cerebrotendínea), dentre outras[60,61].

| Grupo | Caracterist icas | Clínica | Diagnóstico | Tratame nto | Exemplos |
|---|---|---|---|---|---|
| Mucopolissacari doses | Maioria autossômi ca recessiva | Sintomas após 1º ano de vida; infecções de vias aéreas de repetição, fácies grosseira, hepatomegalia, cognição | Glicosaminoglic anos na urina; confirmação enzima deficitária | Reposiç ão enzimáti ca; transpla nte de medula óssea | Tipo II, III, VII |
| Esfingolipidoses | Defeitos na degradaçã o dos esfingolipí deos | Manifestações neuropsicomotor as, ataxia, epilepsia, hepatoesplenom egalia, mancha vermelho cereja na mácula | Níveis enzimáticos, histopatologia, testes genéticos | Tratame nto de suporte, transpla nte de medula óssea em | Gangliosido se GM1; doença de Fabry; doença de Niemann-Pick tipo C |

Tabela 7: Lisossomopatias.

Fonte: Os autores, 2021.

| Características | Alterações no metabolismo dos lipídeos |
|---|---|
| Clínica | Sistema nervoso, ossos, olhos, pele, fígado |
| Diagnóstico | Dosagem de produtos de acúmulo; níveis enzimáticos; testes genéticos |
| Tratamento | Suporte; dieta; reposição enzimática |
| Grupos | - Deficiência da biossíntese de eterfosfolípides (condrodisplasia rizomélica punctata)<br>- Deficiência da beta-oxidação peroxissomal dos ácidos graxos (adrenoleucodistrofia ligada ao X)<br>- Defeito de elongação das cadeias dos ácidos graxos<br>- Defeito do metabolismo de eicosanóides |

Tabela 8: Peroxissomopatias.

Fonte: Os autores, 2021.

## Miscelânea

Alterações tóxico-metabólicas decorrentes de processos sistêmicos diversos podem resultar em uma disfunção cerebral global denominada encefalopatia (Tabela 9). A reversibilidade pode ocorrer dependendo da causa base e do tratamento precoce[65–67].

| Doença | Características | Clínica | Diagnóstico | Tratamento |
|---|---|---|---|---|
| Encefalopatia séptica | Principal causa de encefalopatia tóxico-metabólica aguda<br>Maior mortalidade na sepse | Encefalopatia, fraqueza muscular generalizada | Exclusão de meningite infecciosa; EEG com alentecimento difuso | Tratamento da infecção de base; suporte |
| Encefalopatia hepática | Fisiopatologia multifatorial – aumento concentração de amônia, radicais livres, edema cerebral.<br>Insuficiência hepática aguda ou crônica | Aguda e crônica - precipitantes como hipovolemia, sangramentos, uso de opioides<br>Irritabilidade, apatia, confusão mental, convulsões, coma | Clínico; anormalidade nos testes de função hepática; afastar sangramento intracraniano | Correção dos parâmetros de coagulação e anormalidades eletrolíticas; tratamento de desencadeantes |
| Encefalopatia urêmica | Insuficiência renal aguda ou crônica; em paralelo com a gravidade da azotemia | Letargia, irritabilidade, desorientação, fraqueza difusa, mioclonias, convulsões | Clínica + sinais de insuficiência renal; EEG com ondas lentas; neuroimagem para excluir sangramento | Hemodiálise; tratamento de desencadeantes |
| Encefalopatia de Wernicke | Disfunção diencefálica e mesencefálica pela deficiência de tiamina | Tríade (raro estar completa): confusão mental, ataxia e oftalmoplegia.<br>Alterações oculares, encefalopatia | Clínica; condições que contribuam: hiperemese gravídica, etilismo, má nutrição | Tiamina intravenosa |
| Encefalopatia hipóxico-isquêmica | Insulto isquêmico cerebral<br>Ex.: após parada cardíaca | Alterações clínicas após evento precipitante<br>Coma, mioclonia, ataxia | Clínica; neuroimagem | Suporte e reabilitação |

Tabela 9. Miscelânea de doenças relacionadas à encefalopatia tóxico-metabólica aguda.

Fonte: Os autores, 2021.

## REFERÊNCIAS


1. Ozdemir E, Karaman MG, Yurteri N, Erdogan A. A case of suicide attempt with long-acting methylphenidate (Concerta). Atten Defic Hyperact Disord. 2010;2(3):103-105.

2. Patel V, Krishna AS, Lefevre C, Kaagaza M, Wittkamp M. Methylphenidate Overdose Causing Secondary Polydipsia and Severe Hyponatremia in an 8-Year-Old Boy. Pediatr Emerg Care. 2017;33(9):e55-e57.

3. Morton WA, Stockton GG. Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2000;2(5):159-164.

4. Goldstein S, Richards JR. Sympathomimetic Toxicity. 2021.

5. Jamshidi N, Dawson A. The hot patient: acute drug-induced hyperthermia. Aust Prescr. 2019;42(1):24-28.

6. Brunton L, Chabner B, Knollmann B. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. Focus Altern Complement Ther. McGraw Hill; 2017.

7. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med. 2005;352(23):2454-2456.

8. Olson KR (ed). Manual de Toxicologia Clínica. 6. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. McGraw Hill; 2014.

9. Simon LV, Keenaghan M. Serotonin Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482377/

10. Prakash S, Rathore C, Rana KK, Dave A, Joshi H, Patel J. Refining the Clinical Features of Serotonin Syndrome: A Prospective Observational Study of 45 Patients. Ann Indian Acad Neurol. 2019;22(1):52-60.

11. White MG, Luca LE, Nonner D, *et al*. Cellular mechanisms of neuronal damage from hyperthermia. Prog Brain Res. 2007;162:347-371.

12. Slettedal JK, Nilssen DO, Magelssen M, Løberg EM, Maehlen J. Brain pathology in fatal serotonin syndrome: presentation of two cases. Neuropathology. 2011;31(3):265-270.

13. Migirov A, Datta AR. Physiology, Anticholinergic Reaction. [Updated 2021 Aug 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546589/

14. Broderick ED, Metheny H, Crosby B. Anticholinergic Toxicity. 2021 Nov 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30521219.

15. BBC. Alexei Navalny: Russia opposition leader poisoned with Novichok - Germany; 2020. Disponível em: https://www.bbc.com/news/world-europe-54002880.

16. Adeyinka A, Kondamudi NP. Cholinergic Crisis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482433/

17. Ohbe H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Cholinergic Crisis Caused by Cholinesterase Inhibitors: a Retrospective Nationwide Database Study. J Med Toxicol. 2018;14(3):237-241.

18. Huang X, Liu WB, Men LN, *et al*. Clinical features of myasthenia gravis in southern China: a retrospective review of 2,154 cases over 22 years. Neurol Sci. 2013;34(6):911-917.

19. Hetherington KA, Losek JD. Myasthenia gravis: myasthenia vs. cholinergic crisis. Pediatr Emerg Care. 2005;21(8):546-548.

20. Liu HX, Liu CF, Yang WH. Clinical study of continuous micropump infusion of atropine and pralidoxime chloride for treatment of severe acute organophosphorus insecticide poisoning. J Chin Med Assoc. 2015;78(12):709-713.

21. Abedin MJ, Sayeed AA, Basher A, Maude RJ, Hoque G, Faiz MA. Open-label randomized clinical trial of atropine bolus injection versus incremental boluses plus infusion for organophosphate poisoning in Bangladesh. J Med Toxicol. 2012;8(2):108-117.

22. Snodgrass SR. Vitamin neurotoxicity. Mol Neurobiol. 1992;6(1):41-73.

23. Duffy E, Brassill MJ. Hypercalcaemia due to Hypervitaminosis D in a Self-Supplementing Multiple Sclerosis Patient: A Case Report. Ir Med J. 2019;112(6):953.

24. Asif A, Farooq N. Vitamin D Toxicity. 2021 Apr 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 32491799.

25. Zirlik A, Bode C. Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. J Thromb Thrombolysis. 2017;43(3):365-379.

26. Mello ALMF, Melo KR, Sousa ALMD, Rolim Neto PJ, Silva RMFD. Product indiscriminate use of vitamin risks: A review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020;60(12):2067-2082.

27. Rowland PL, Pedley TA. Merritt's Neurology. 12ª edição. Lippincott Williams & Wilkins; 2015.

28. Bertolucci PHF, Ferraz HB, Félix EPV, Pedroso JL. Guia de Neurologia. Manole; 2011.

29. Halmo L, Nappe TM. Lead Toxicity. 2021 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 31082141.

30. Karimzadeh P. Approach to neurometabolic diseases from a pediatric neurological point of view. Iran J Child Neurol. 2015;9(1):1-16.

31. McShane T, Clayton P, Donaghy M, Surtees R. Neurometabolic disorders. 12ª edição. Oxford University Press; 2009.

32. Thakur A., Tyagi S, Shekhar N. Comorbid brain disorders associated with diabetes: therapeutic potentials of prebiotics, probiotics and herbal drugs. Transl med commun. 2019;4:12.

33. Mazloom Z, Ekramzadeh M, Hejazi N. Efficacy of supplementary vitamins C and E on anxiety, depression and stress in type 2 diabetic patients: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. Pak J Biol Sci. 2013;16(22):1597-1600.

34. Butterfield DA, Di Domenico F, Barone E. Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: a key role for oxidative stress in brain. Biochim Biophys Acta. 2014;1842(9):1693-1706.

35. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, *et al*. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019;127(S 01):S1-S7.

36. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. Trends Endocrinol Metab. 2018;29(11):743-754.

37. Schmidt AM. Highlighting Diabetes Mellitus: The Epidemic Continues. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018;38(1):e1-e8.

38. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. Curr Diab Rep. 2019;19(10):86.

39. Cortez M, Singleton JR, Smith AG. Glucose intolerance, metabolic syndrome, and neuropathy. Handb Clin Neurol. 2014;126:109-122.

40. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. Am J Med Sci. 2016;351(4):380-386.

41. Bădescu SV, Tătaru C, Kobylinska L, *et al*. The association between Diabetes mellitus and Depression. J Med Life. 2016;9(2):120-125.

42. Li W, Huang E, Gao S. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. J Alzheimers Dis. 2017;57(1):29-36.

43. Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer P. Mechanism of awareness of hypoglycemia. Perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. Diabetes. 1993;42(12):1791-1798.

44. DeRosa MA, Cryer PE. Hypoglycemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004;287(1):E32-41.

45. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. J Clin Invest. 2007;117(4):868-870.

46. Sugawara E, Kudo Y, Johkura K. [Hypoglycemic Hemiplegia]. Brain Nerve. 2017;69(2):101-110.

47. Kittah NE, Vella A. Management of endocrine disease: Pathogenesis and management of hypoglycemia. Eur J Endocrinol. 2017;177(1):R37-R47.

48. Rehni AK, Dave KR. Impact of Hypoglycemia on Brain Metabolism During Diabetes. Mol Neurobiol. 2018;55(12):9075-9088.

49. Amiel SA, Aschner P, Childs B, *et al*. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(5):385-396.

50. Ennis ED, Stahl EJB, Kreisberg RA. The hyperosmolar hyperglycemic syndrome. Diabetes Rev. 1994;2:115–126.

51. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. Med Clin North Am. 2017;101(3):587-606.

52. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, Casals MM, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises in urban blacks. Arch Intern Med. 1997;157(6):669-675.

53. Randall L, Begovic J, Hudson M, *et al*. Recurrent diabetic ketoacidosis in inner-city minority patients: behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors. Diabetes Care. 2011;34(9):1891-1896.

54. Maldonado MR, Chong ER, Oehl MA, Balasubramanyam A. Economic impact of diabetic ketoacidosis in a multiethnic indigent population: analysis of costs based on the precipitating cause. Diabetes Care. 2003;26(4):1265-1269.

55. Musey VC, Lee JK, Crawford R, Klatka MA, McAdams D, Phillips LS. Diabetes in urban African-Americans. I. Cessation of insulin therapy is the major precipitating cause of diabetic ketoacidosis. Diabetes Care. 1995;18(4):483-489.

56. Van Zyl DG, Rheeder P, Delport E. Fluid management in diabetic-acidosis--Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. QJM. 2012;105(4):337-343.

57. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(4):222-232.

58. Stenton SL, Kremer LS, Kopajtich R, Ludwig C, Prokisch H. The diagnosis of inborn errors of metabolism by an integrative "multi-omics" approach: A perspective encompassing genomics, transcriptomics, and proteomics. J Inherit Metab Dis. 2020;43(1):25-35.

59. Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter JH. Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment. 6ª edição. Springer; 2016.

60. Saudubray JM, Garcia-Cazorla À. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. Pediatr Clin North Am. 2018;65(2):179-208.

61. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. An overview of inborn errors of metabolism affecting the brain: from neurodevelopment to neurodegenerative disorders. Dialogues Clin Neurosci. 2018;20(4):301-325.

62. Ferreira CR, Hoffmann GF, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. I. Movement disorders. Mol Genet Metab. 2019;127(1):28-30.

63. Leão E, Corrêa EJ, Mota JAC, Vianna MB. Pediatria Ambulatorial. 4ª edição. Belo Horizonte: Coopmed; 2005.

64. Pearson TS, Pons R, Ghaoui R, Sue CM. Genetic mimics of cerebral palsy. Mov Disord. 2019;34(5):625-636.

65. Frontera JA. Metabolic encephalopathies in the critical care unit. Continuum (Minneap Minn). 2012;18(3):611-39.

66. Berisavac II, Jovanović DR, Padjen VV, *et al*. How to recognize and treat metabolic encephalopathy in Neurology intensive care unit. Neurol India. 2017;65(1):123-128.

67. Rubinos C, Ruland S. Neurologic Complications in the Intensive Care Unit. Curr Neurol Neurosci Rep. 2016;16(6):57.

# CAPÍTULO 55

# TRATAMENTO CIRÚRGICO DO INFARTO ISQUÊMICO MALIGNO DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA. INDICAÇÕES E LIMITAÇÕES DA CRANIOTOMIA DESCOMPRESSIVA

**Ápio Antunes**

**Rafael Winter**

**Paulo Henrique Pires de Aguiar**

**Marco Stefani**

**Mariana Tanus Stefani**

A técnica cirúrgica da hemicraniectomia foi cientificamente descrita em 1896 por Charles Adrien Marcotte em sua tese: *De L'hemicraniectomie Temporaire*. Nela, um retalho ósseo fronto-temporoparietal, grande, era mantido aderido ao periósteo, ao músculo temporal e ao tecido subcutâneo. (Figura 1 e 2)[1].

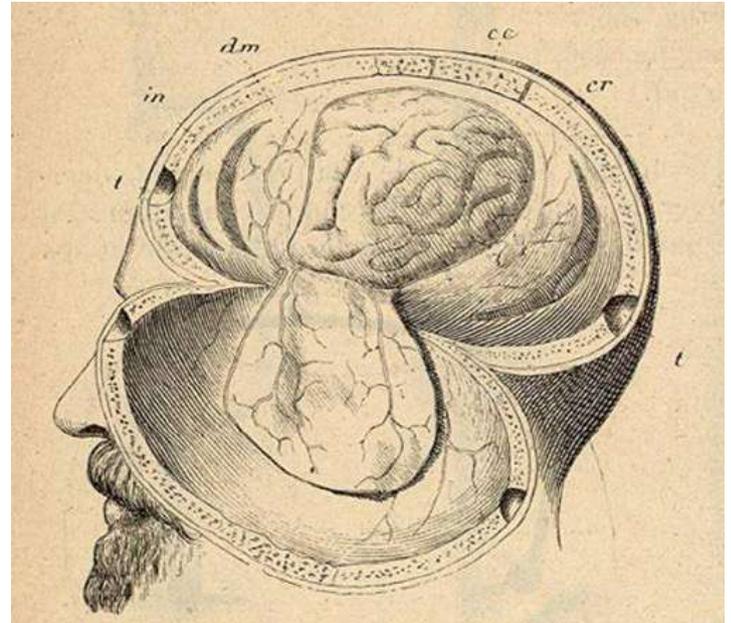



Figura 2. Técnica cirúrgica descrita por Chales Adrian Marcotte. Fonte: Marcotte; 1897[1].

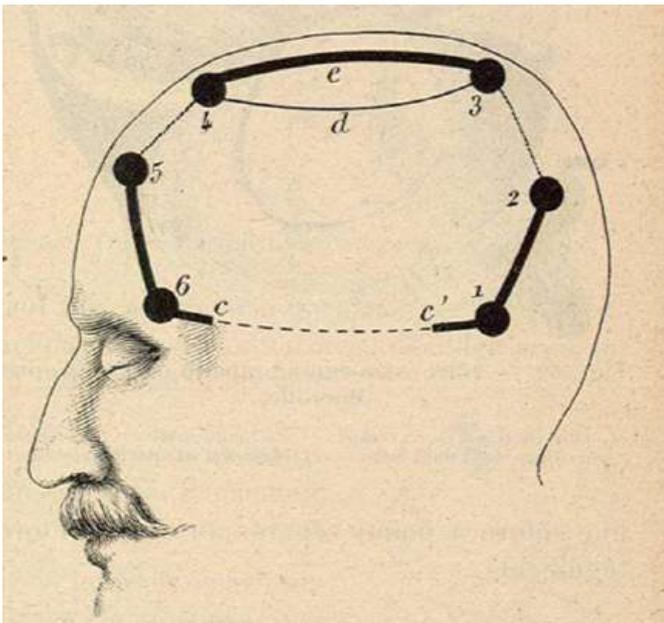



Figura 1: Técnica cirúrgica descrita por Chales Adrian Marcotte. Fonte: Marcotte, 1897[1].

No início dos anos 50, o conceito de acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) associado a edema cerebral e sinais de efeito expansivo começou a ser formado.

Arthur B. Kingi[2], em 1951, publicou um artigo associando o desvio da linha média, diagnosticado por ventriculografia e arteriografia, a lesões decorrentes da trombose da artéria carótida interna ou cerebral média e sua dificuldade no diagnóstico diferencial com lesões neoplásicas. Da mesma forma, em 1956, Giuseppe Scarcella[3], indicando o tratamento cirúrgico para tratamento de tumores cerebrais, obteve, como diagnóstico, encefalomalácia e associou esse achado a lesões isquêmicas. Nesta publicação descreveu o alívio da pressão intracraniana após a ressecção do

tecido gliótico: “se a cirurgia for considerada, e realizada, e sua exploração for negativa para tumor cerebral, e a congelação indicar infarto cerebral (encefalomalácia), a remoção de áreas necróticas parece ser benéfica.”

Nos anos 70, Ivamoto *et al.*[4] descreveram 18 casos da literatura em que a cirurgia descompressiva havia sido indicada para o tratamento da isquemia cerebral associada a edema e efeitos compressivos a estruturas vizinhas, com uma mortalidade de 39%. Até então, o tratamento preconizado nesses pacientes era conservador.

Quanto maior o território cerebral acometido, maior a lesão celular e maior o edema resultante. De todas as artérias intracranianas, a artéria cerebral média (ACM) é responsável pela perfusão da maior área dentro de um hemisfério. A condição mais grave envolvendo o comprometimento de todo o território da artéria cerebral média é denominada "infarto maligno" e se manifesta com uma síndrome caracterizada por hemiparesia/hemiplegia, desvio do olhar conjugado e sinais corticais superiores, seguidos de cefaleia, vômitos, edema papilar e depressão da consciência[5,6].

Essa deterioração neurológica, após as primeiras horas do *ictus*, é devida a edema cerebral difuso. A elevada taxa mortalidade desses pacientes (80%) é consequente da herniação transtentorial, decorrente de uma importante elevação na pressão intracraniana, normalmente, acima de 30 mmHg[7-10].

A incidência anual desta condição é de 10 a 20 por 100.000 pessoas, sendo os pacientes mais jovens mais suscetíveis, devido à diminuição do espaço potencialmente compensatório dentro da cavidade intracraniana[5,11].

## OCLUSÃO DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA: FATORES PREDITORES DE EVOLUÇÃO

Nem toda isquemia devido à oclusão da ACM irá evoluir de forma grave. O infarto maligno caracteriza-se por uma definição radiológica onde 2/3 do território de perfusão da ACM está comprometido. Alguns autores preconizam que, se 50% do território de perfusão da ACM estiver acometido e associado a sinais de isquemia nos núcleos da base, já é o suficiente para predizer um comportamento maligno na evolução[12,13]. Um volume de área infartada maior do que 145 cm[14], visualizado na sequência de difusão nos exames de imagem, é outro preditor de um infarto maligno[15,16].

## HEMICRANIECTOMIA DESCOMPRESSIVA

O principal objetivo da cirurgia é remover uma parte da calota craniana, no lado acometido, permitindo a expansão do cérebro isquêmico e edemaciado evitando o comprometimento de áreas ainda viáveis de tecido cerebral, potencialmente prejudicadas por uma diminuição da perfusão, consequência do aumento da pressão intracraniana e herniação cerebral. Como tal, isso poderia levar ao restabelecimento da oxigenação do tecido ainda saudável[17].

Gupta *et al.*[12], em uma metanálise publicada em 2004, identificaram a idade como maior fator preditivo de um pior prognóstico funcional nos pacientes submetidos a hemicraniectomia descompressiva. Zaho *et al.*[18], em 2012, e Jüttler *et al.*[19], em 2014, concluiram que, em pacientes com idade entre 60 e 80 anos, a hemicraniectomia reduzia também a taxa de mortalidade às custas de um prognóstico funcional desfavorável. Outros fatores como escala de Glasgow na admissão, deterioração neurológica nas primeiras horas e envolvimento de outros territórios vasculares, também são descritos como preditivos de um pior prognóstico funcional[17,20-22].

Ensaios clínicos randomizados, DESTINY[13], HAMLET[23] e DECIMAL[24], publicados a partir de 2007, comprovaram a clara diminuição na mortalidade dos pacientes submetidos a hemicraniectomia descompressiva. Entretanto, a melhora funcional desses pacientes não foi esclarecida, visto critérios distintos terem sido utilizados (mRs 3 ou 4).

Em 2007, foi publicado o estudo, atualizado

em 2009 com os dados finais do HAMLET, que analisou os resultados destes três ensaios clínicos de forma agrupada. Foram analisados 109 pacientes com idade entre 18 e 60 anos, com infarto da ACM tratados em até 48h do início dos sintomas. O objetivo era analisar 3 fatores: a) escala de Rankin modificada em 1 ano, dicotomizada entre favorável (0-4) e desfavorável (5 e morte), b) escala de Rankin modificada dicotomizada entre favorável (0-3) e desfavorável (4 - morte); e c) mortalidade em 1 ano. A redução do risco absoluto com relação à mortalidade foi de 49,9% nos pacientes submetidos a hemicraniectomia descompressiva comparada ao tratamento conservador. Com relação ao prognóstico funcional (escala de Rankin modificada), houve uma redução do risco absoluto de 41,9% de um desfecho desfavorável (mRs 5 e morte). Entretanto, quando comparado um melhor prognóstico funcional (mRs 0 – 3) com um desfavorável (mRs 4 – morte), não houve diferença estatística[25].

Quanto à escala modificada de Rankin ser o melhor parâmetro para avaliar prognóstico funcional, se um mRs 4 constitui desfecho favorável ou desfavorável, ou se escalas de qualidade de vida sejam melhores para esta avaliação, ainda é motivo de discussão. Entretanto, quando pacientes e/ou cuidadores são questionados no pós-operatório se optariam novamente pelo procedimento realizado, a maior parte afirma que sim, independentemente das sequelas neurológicas e suas limitações associadas[25,26,27]. Ao nosso ver, somente quando este procedimento conseguir oferecer resultados com predominância de mR 3 ou menos, aí teremos certeza do seu real benefício. Para tal, buscam-se ainda indicadores funcionais na ressonância magnética que nos permitam selecionar os melhores candidatos ao tratamento cirúrgico.

Alguns autores sugerem que a cirurgia realizada precocemente, antes que ocorram os sintomas relacionados ao edema cerebral, reduza a mortalidade. Entretanto, não concluíram se esta prática está associada a um melhor prognóstico funcional desses pacientes[20,28]. Os dados de Gupta *et al.*, avaliando todos os estudos disponíveis na literatura até então, não confirmaram a hipótese de que a descompressão cirúrgica realizada mais tardiamente estava associada a uma mortalidade maior ou a um pior prognóstico[12,25].

Com relação ao hemisfério cerebral acometido, dados da literatura não contraindicam a cirurgia quando o lado infartado for o dominante. O prognóstico funcional não difere uma vez que a afasia normalmente não é completa mesmo em pacientes com infarto maligno ou esta não é mais incapacitante que os sintomas gerais resultados de uma isquemia maligna do hemisfério não dominante[12,13,23,24,28,29,].

Em 2020, Goedemans *et al.*[30], avaliando a hemicraniectomia descompressiva após 48h, concluiram que o prognóstico não era diferente daqueles operados até 48h, conforme preconizado nos ensaios randomizados publicados [13,23,24] e diretrizes. Entretanto, como o próprio autor reconhece, o estudo possui várias limitações, ainda que seja a melhor evidência publicada até o momento sobre o assunto.

Fatima *et al.*[31], em 2020, publicaram o primeiro estudo que avaliou os fatores do pós-operatório relacionados com um melhor prognóstico funcional. Em exames de tomografia computadorizada, realizadas após 24h do procedimento, os fatores para um melhor prognóstico funcional foram: 1) ausência de apagamento de sulcos corticais; 2) ausência de transformação hemorrágica; e 3) ausência de compressão do ventrículo lateral.

## INDICAÇÕES

Baseado nos dados da literatura, nossa instituição (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, estado do Rio Grande do Sul) utiliza o seguinte protocolo para os casos candidatos à craniotomia descompressiva, em discussão entre as equipes da Neurologia e da Neurocirurgia[32]:

### Critérios de inclusão

- NIH > 15;
- sinais neurológicos clínicos de oclusão da ACM maligno: hemiparesia completa contralateral à lesão, desvio conjugado do olhar, distúrbio da linguagem, heminegligência;
- idade ≤ 60 anos (acima de 60 anos a decisão deve ser individualizada; e
- TC de crânio evidenciando hipodensidade córtico subcortical > 50% do território da ACM.

### Critérios de exclusão

- outras doenças incapacitantes associadas (músculo esqueléticas, neurológicas, clínicas);
- doença terminal;
- condições clínicas com elevado risco de mortalidade cirúrgica (distúrbios da coagulação, instabilidade hemodinâmica); e
- sinais de deterioração neurológica grave no momento da cirurgia (midríase paralítica uni ou bilateral, sinais de extensão ou flexão patológicas).

São realizadas tomografias de crânio a cada 12h nos pacientes candidatos a craniotomia descompressiva, até completar 48h da admissão hospitalar

## INDICAÇÃO PARA HEMICRANIECTOMIA DESCOMPRESSIVA

- deterioração neurológica; e
- presença de alteração na TC de crânio, que sugira um comportamento maligno (aumento da hipodensidade e/ou sinais de efeito expansivo).

## TÉCNICA CIRÚRGICA

O paciente é posicionado em decúbito dorsal, dorsal lateralizado ou lateral, a cabeça é fixada horizontalmente, paralela ao chão. Uma incisão frontotêmporo-occipital, tipo *question mark*, extensa é marcada, levando em consideração o *tragus*, na porção temporal, o opistocrânio (ponto occipital de maior diâmetro a partir da glabela), posteriormente, a linha média, correspondente à sutura sagital, e o início da linha de implantação do cabelo, anteriormente (Figura 3).

Um artigo publicado por Lyon *et al.*[33], em 2019, sugere uma abordagem modificada com relação a incisão na pele. Diferentemente do habitual, a incisão é realizada até 2 cm posterior a orelha e 1cm acima do seio transverso, na linha do zigoma (evitando estender-se até o *tragus*). Segundo os autores, isso mantém a possibilidade de uma craniectomia com as dimensões mínimas de 12 cm de diâmetro, sem a necessidade de dissecar a artéria temporal superficial, evitando sua lesão acidental.

A pele é incisada em plano único até o nível do osso. Um retalho miocutâneo é dissecado e descolado anteriormente ao crânio até próximo ao *tragus*, onde a artéria temporal superficial é identificada e preservada (ramo frontal e parietal) (Figura 4).

Trepanações são realizadas para que a craniectomia tenha no mínimo 12 cm de diâmetro (12 x 15 cm)[34] (Figura 5) e seja feita da forma mais segura. Conforme Tanrikulu *et al.*[35], uma craniectomia maior não é mais eficaz em diminuir a pressão intracraniana. Não existe uma quantidade mínima de trepanações, mas o cirurgião deve levar em conta alguns aspectos: evitar distâncias muito grandes entre duas trepanações subsequentes, na linha média, trepanar 2 cm lateralmente à sutura sagital, uma trepanação sobre a sutura coronal para facilitar o descolamento da meninge aderida nesta região, uma trepanação parietal, no ponto médio entre a trepanação frontal e occipital, uma temporal e uma logo abaixo da linha temporal superior e a frente do ptérion (Figura 6).

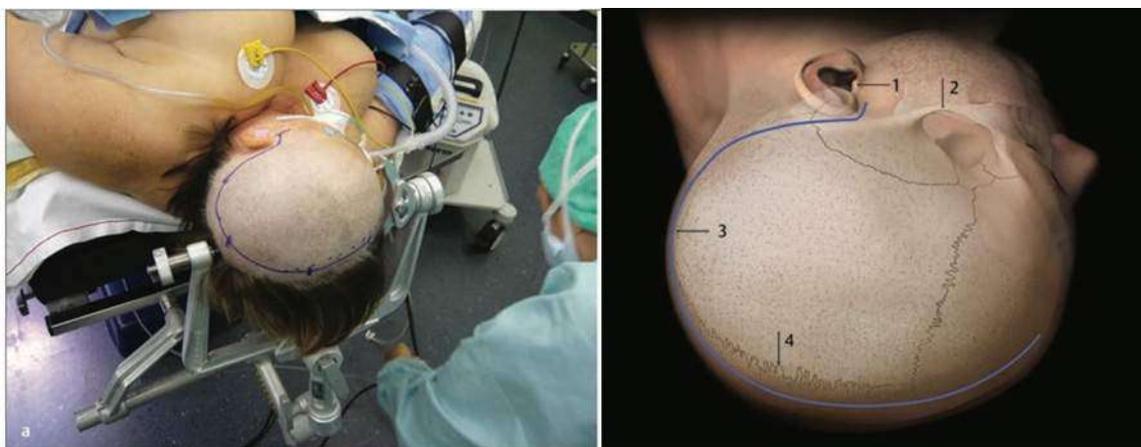



Figura 3: A. Marcações. B. 1) *tragus*, 2) zigoma, 3) opistocrânio, 4) sutura sagital – linha média.

Fonte: Os autores, 2021.

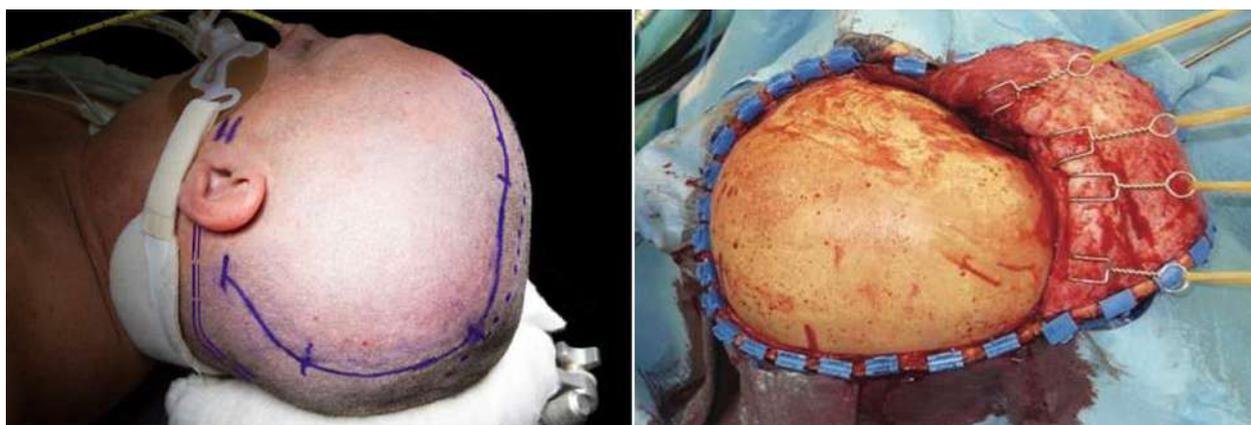



Figura 4: Incisão na pele e retalho miocutâneo.

Fonte: Os autores, 2021.

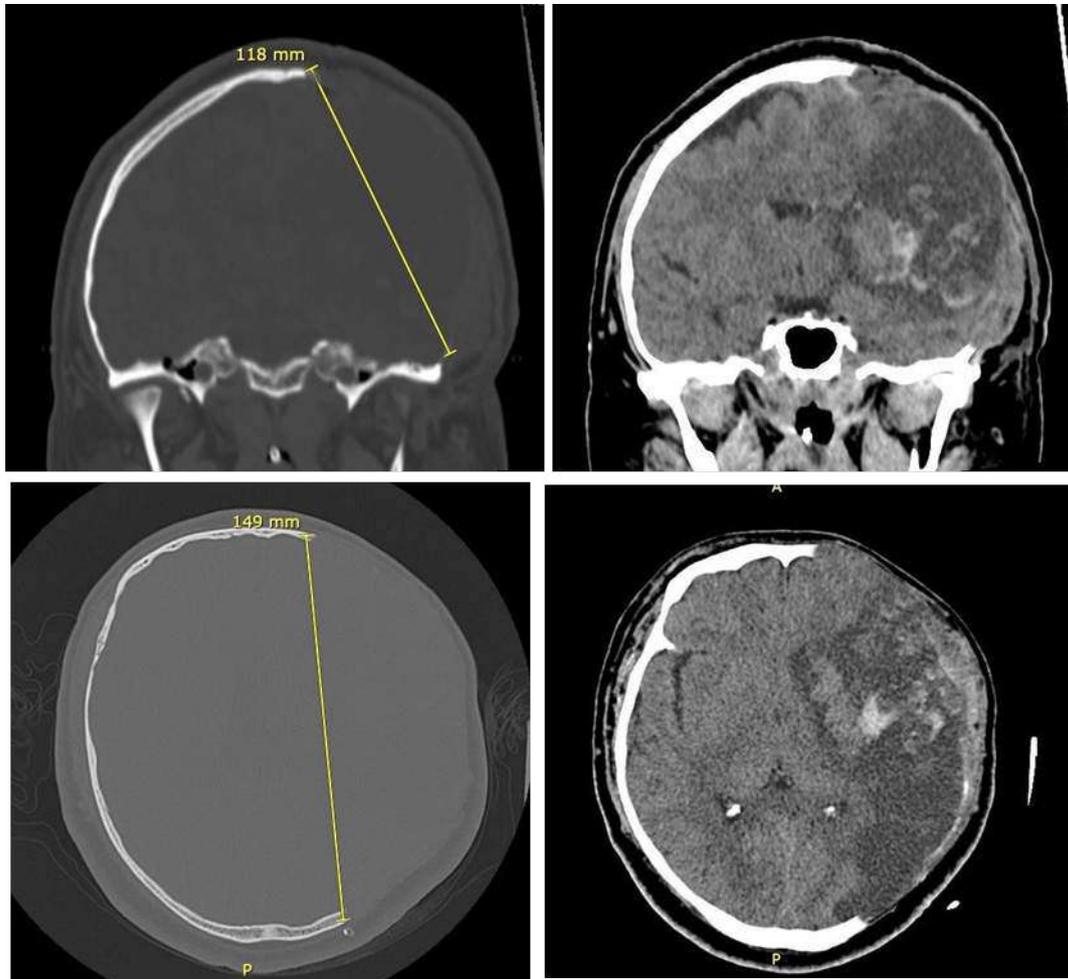



Figura 5: A-D. Craniectomia com no mínimo 12 cm de diâmetro (12 x 15 cm).

Fonte: Os autores, 2021.

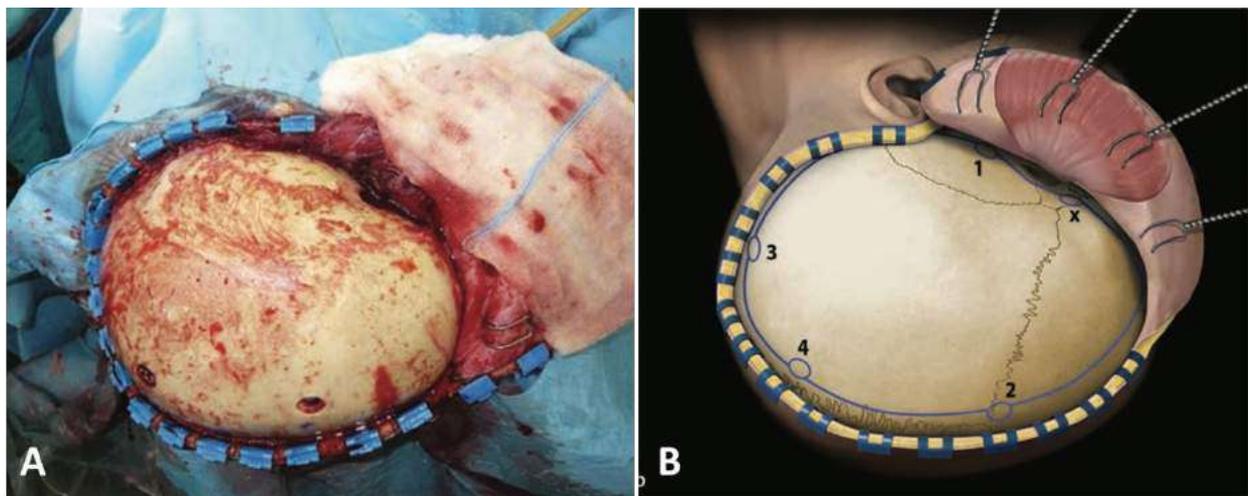



Figura 6: A, B. 1) trepanação temporal, 2) frontal sobre a sutura coronal, 3) occipital, 4) uma parietal, abaixo da linha temporal superior, e X) a frente do ptérion.

Fonte: Os autores, 2021.

O descolamento da dura-máter é realizado com auxílio de dissectores curvos, em movimentos circulares, com a força sendo exercida em direção ao osso. Procede-se ao levantamento do retalho ósseo, continuando o restante do descolamento até a separação completa da dura-máter em relação ao crânio (Figura 7).

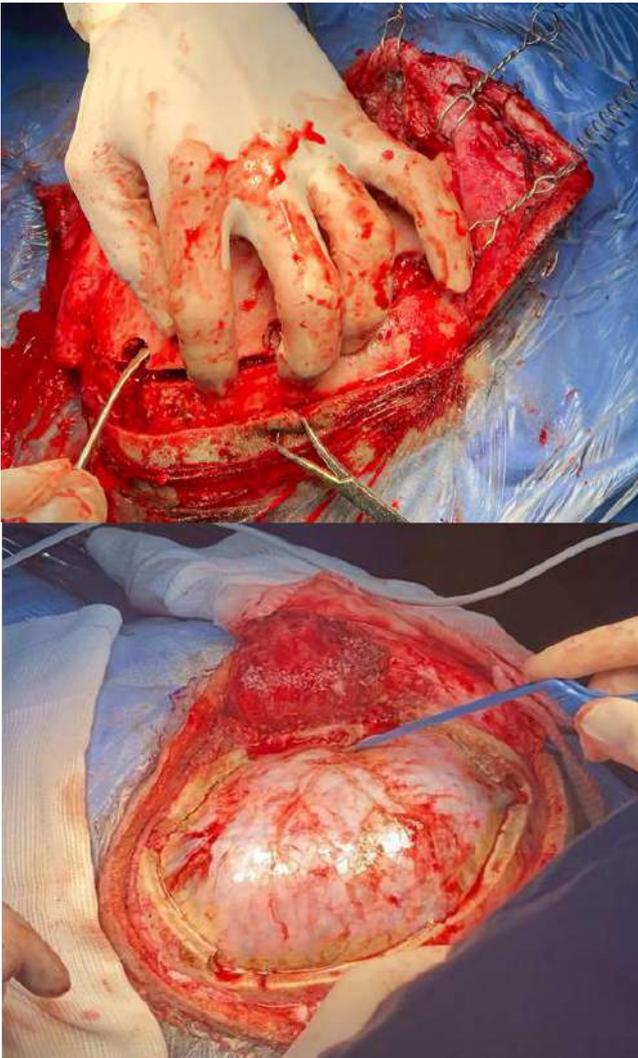



Figura 7: A, B. Levantamento do retalho ósseo até a separação completa da dura-máter em relação ao crânio.

Fonte: Os autores, 2021.

A dura-máter é incisada em um formato de "C", ao redor da fissura silviana, com a base voltada para frente. Duroplastia com utilização da gálea, fáscia lata ou enxerto artificial é realizada, seguida pela sutura da pele e subcutâneo. (Figura 8). Alguns trabalhos demonstraram que a durotomia (sem o fechamento da dura-máter) comparada à duroplastia, não está associada a um maior número de complicações, além de tornar o procedimento mais rápido[36-38]. O benefício da duroplastia pode estar em um segundo momento, na cranioplastia, ou na reposição do retalho ósseo, por acrescentar uma camada entre o parênquima cerebral e o tecido miocutâneo, facilitando a dissecção e reduzindo o tempo operatório . Apesar de alguns trabalhos sugerirem não haver diferença[39], são necessários estudos maiores e estatisticamente mais significativos para responder a essa dúvida.

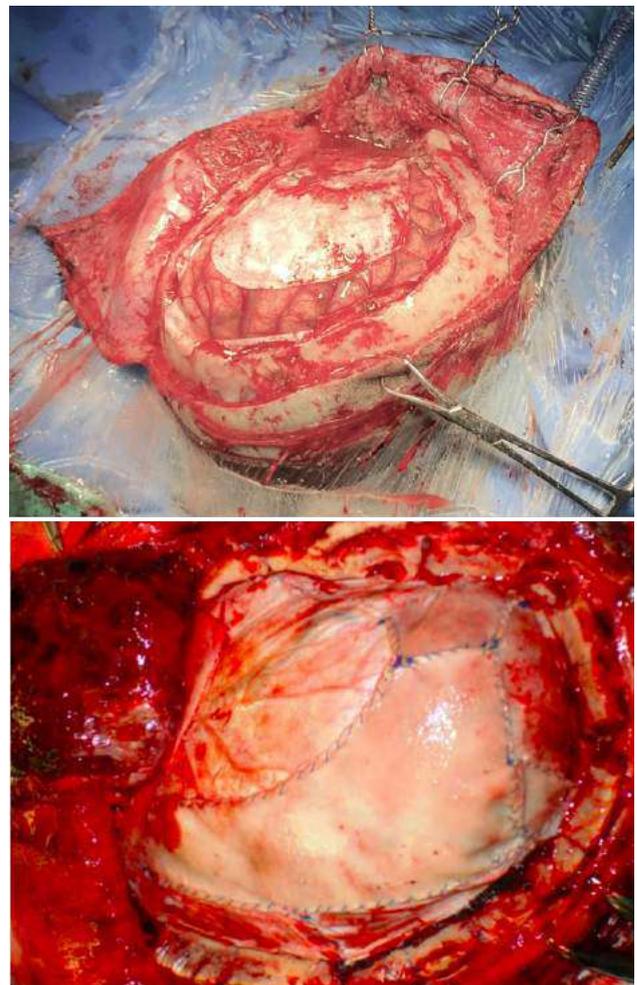



Figura 8: Duroplastia com utilização da gálea, fáscia lata ou enxerto artificial é realizada, seguida pela sutura da pele e subcutâneo.

Fonte: Os autores, 2021.

O retalho ósseo é sepultado no tecido subcutâneo abdominal, através de uma incisão

perpendicular à linha média na região do flanco abdominal.

Alternativamente, tem sido proposta uma técnica em que o retalho ósseo é mantido fixo ao crânio, através de uma placa em formato de "Y", na linha média, criando um tipo de dobradiça. Outras duas placas são presas apenas no retalho ósseo para evitar um afundamento após a redução da pressão intracraniana, evitando-se assim a necessidade de um segundo procedimento para reconstrução do defeito ósseo[40-45]. Kenning *et al.*[46], encontraram um aumento na mortalidade intrahospitalar dos pacientes submetidos a essa técnica, embora o procedimento tenha resultado em menos complicações transoperatórias e a um prognóstico funcional melhor a longo prazo.

## COMPLICAÇÕES

Apesar do aumento no interesse da craniotomia descompressiva como opção terapêutica para as mais diversas situações associadas à elevação da pressão intracraniana refratária, como qualquer outro procedimento, ela não está isenta de riscos, o que deve ser levado em consideração na decisão de sua indicação.

As complicações mais comuns são:

- hemorrágicas: hematoma ipsilateral ou contralateral à cirurgia, transformação hemorrágica de um acidente vascular isquêmico, progressão de hematomas prévios, entre outras[47,48,49];
- infecciosas: fatores relacionados ao procedimento como o tamanho da incisão, o suplemento sanguíneo relativamente limitado (principalmente quando a artéria temporal superficial é sacrificada) e a exposição de tecidos lesionados ou desvitalizados[50];
- distúrbios da circulação liquórica: hidrocefalia, higroma subdural e fístula liquórica[50];
- síndrome do trefinado: devido à perda do suporte ósseo e à ação da pressão atmosférica diretamente sobre o couro cabeludo, há compressão sobre o parênquima cerebral subjacente podendo resultar em uma diminuição da perfusão ou, até mesmo, herniação cerebral contralateral, levando a uma deterioração do quadro neurológico[51]; e
- crises convulsivas e epilepsia[14].

## CONCLUSÃO

A craniotomia descompressiva, descrita ainda no século XIX para o tratamento do traumatismo cranioencefálico em pacientes que apresentassem fratura de crânio e sinais de deterioração neurológica, teve seu conceito associado à hipertensão intracraniana apenas no século XX.

A hemicraniectomia descompressiva tem um papel bem definido na redução da mortalidade nos pacientes com infarto maligno da ACM, sem estar, até este momento, claramente relacionada a um melhor prognóstico funcional.

Apesar de salvar muitas vidas[13], a indicação do procedimento deve ter tomada individualizando-se cada caso, juntamente com a família quando possível, e deve ser entendida como a resposta para situações ainda não muito bem compreendidas.

## REFERENCIAS

1. Marcotte CA. De L'hemicraniect Omie t Empor Air e. Paris; 1897.

2. Kingi AB. Massive cerebral infarction producing ventriculographic changes suggesting a brain tumor. J Neurosurg. 1951;8(5):536-539.

3. Schmidt JH 3rd, Reyes BJ, Fischer R, Flaherty SK. Use of hinge craniotomy for cerebral decompression. Technical note. J Neurosurg. 2007;107(3):678-682.

4. Ivamoto HS, Numoto M, Donaghy RM. Surgical decompression for cerebral and cerebellar infarcts. Stroke. 1974;5(3):365-370.

5. Albert AF, Kirkman MA. Clinical and Radiological Predictors of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction Development and Outcomes. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017;26(11):2671-2679.

6. Heiss WD. Malignant MCA Infarction: Pathophysiology and Imaging for Early Diagnosis and Management Decisions. Cerebrovasc Dis. 2016;41(1-2):1-7.

7. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Ku mmer R. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. Arch Neurol. 1996;53(4):309-315.

8. Moulin DE, Lo R, Chiang J, Barnett HJ. Prognosis in middle cerebral artery occlusion. Stroke. 1985;16(2):282-284.

9. Saito I, Segawa H, Shiokawa Y, Taniguchi M, Tsutsumi K. Middle cerebral artery occlusion: correlation of computed tomography with clinical outcome. Stroke. 1987;18:863-868.

10. Scarcella G. Encephalomalacia simulating the clinical and radiological aspects of brain tumor; a report of 6 cases. J Neurosurg. 1956;13(4):278-292.

11. Treadwell SD, Thanvi B: Malignant middle cerebral artery (MCA) infarction: pathophysiology, diagnosis and management. Postgrad Med J. 2010;86:235–242.

12. Gupta R, Connolly S, Mayer S, Elkind MSV. Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. Stroke. 2004;35(2):539-43.

13. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, *et al*. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. Stroke. 2007;38(9):2518-2525.

14. Brondani R, de Almeida AG, Abrahim CP, *et al*. High Risk of Seizures and Epilepsy after Decompressive Hemicraniectomy for Malignant Middle Cerebral Artery Stroke Cerebrovasc Dis Extra. 2017;7(1):51-61.

15. Oppenheim C,Samson Y, Manaï R, *et al*. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by di! usion-weighted imaging. Stroke. 2000;31:2175–2181.

16. Thomalla GJ, Kucinski T, Schoder V, *et al*. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by early perfusion- and difusion-weighted magnetic resonance imaging. Stroke 2003;34:1892–1899.

17. Huttner HB, Schwab S. Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives. Lancet Neurol. 2009;8(10):949-958.

18. Zhao J, Su YY, Zhang Y, *et al*. Decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarct: a randomized controlled trial enrolling patients up to 80 years old. Neurocrit Care. 2012;17(2):161-171.

19. Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, *et al*. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. N Engl J Med. 2014;370(12):1091-1100.

20. Mori K, Nakao Y, Yamamoto T, Maeda M. Early external decompressive craniectomy with duroplasty improves functional recovery in patients with massive hemispheric embolic infarction: timing and indication of decompressive surgery for malignant cerebral infarction. Surg Neurol. 2004;62:420–429.

21. Schwab S, Steiner T, Aschoff A, *et al*. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. Stroke. 199;29(9):1888-1893.

22. Uhl E, Kreth FW, Elias B, *et al*. Outcome and prognostic factors of hemicraniectomy for space occupying cerebral infarction. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(2):270-274.

23. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, *et al*. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. Lancet Neurol. 2009;8:326–333.

24. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, *et al*. Sequential-Design, Multicenter, Randomized, Controlled Trial of Early Decompressive Craniectomy in Malignant Middle Cerebral Artery Infarction (DECIMAL trial). Stroke. 2007;38:2506–2517.

25. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, *et al*. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. Lancet Neurol. 2007;6(3):215-222.

26. Rahme R, Zucarello M, Kleindorfer D, Adeoye OM, Ringer AJ. Decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery territory infarction: is life worth living? J Neurosurg. 2012;117(4):749-754.

27. Vahedi K, Benoist L, Kurtz A, *et al*. Quality of life after decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(8):1181-1182.

28. Woertgen C, Erban P, Rothoerl RD, Bein T, Brawanski A. Quality of life after decompressive craniectomy in patients suffering from supratentorial brain ischemia. Acta Neurochir. 2004;146:691–695.

29. Kastrau F, Wolter M, Huber W, Block F. Recovery from aphasia after hemicraniectomy for infarction of the speech-dominant hemisphere. Stroke. 2005;36(4):825-829.

30. Goedemans T, Verbaan D, Coert BA, *et al*. Outcome After Decompressive Craniectomy for Middle Cerebral Artery Infarction: Timing of the Intervention. Neurosurgery. 2020;86(3):E318-E325.

31. Fatima N, Razzaq S, El Beltagi A, Shuaib A, Saqqur M. Decompressive Craniectomy: A Preliminary Study of Comparative Radiographic Characteristics Predicting Outcome in Malignant Ischemic Stroke. World Neurosurg. 2020;133:e267-e274.

32. Bongiorni GT, Hockmuller MCJ, Klein C, Antunes ACM. Decompressive craniotomy for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery: mortality and outcome. Arq Neuropsiquiatr. 2017;75(7):424-428.

33. Lyon KA, Patel NP, Zhang Y, Huang JH, Feng D. Novel Hemicraniectomy Technique for Malignant Middle Cerebral Artery Infarction: Technical Note. Oper Neurosurg (Hagerstown). 2019;17(3):273-276.

34. Jiang JY, Xu W, Li WP, *et al*. Efficacy of standard trauma craniectomy for refractory intracranial hypertension with severe traumatic brain injury: a multicenter, prospective, randomized controlled study. J Neurotrauma. 2005;22(6):623-628.

35. Tanrikulu L, Oez-Tanrikulu A, Weiss C, *et al*. The bigger, the better? About the size of decompressive hemicraniectomies. Clin Neurol Neurosurg. 2015;135:15-21.

36. Vieira E, Guimarães TC, Faquini IV, *et al*. Randomized controlled study comparing 2 surgical techniques for decompressive craniectomy: with watertight duraplasty and without watertight duraplasty. J Neurosurg. 2018;129(4):1017-1023.

37. Frank JI, Schu mm LP, Wroblewski K, *et al*. Hemicraniectomy and durotomy upon deterioration from infarction-related swelling trial: randomized pilot clinical trial. Stroke. 2014;45(3):781-787.

38. Moringlane RB, Keric N, Freimann FB, *et al*. Efficacy and safety of durotomy after decompressive hemicraniectomy in traumatic brain injury. Neurosurg Rev. 2017;40(4):655-661.

39. Güresir E, Vatter H, Schuss P, *et al*. Rapid closure technique in decompressive craniectomy. J Neurosurg. 2011;114(4):954-960.

40. Goettler CE, Tucci KA. Decreasing the morbidity of decompressive craniectomy: the Tucci flap. J Trauma. 2007;62(3):777-778.

41. Khoo JC. Replacement of a self-adjusting bone flap. Technical note. J Neurosurg. 1976;45(5):589-591.

42. Ko K, Segan S. In situ hinge craniectomy. Neurosurgery. 2007;60(4):255-258.

43. Schmidt JH 3rd, Reyes BJ, Fischer R, Flaherty SK. Use of hinge craniotomy for cerebral decompression. Technical note. J Neurosurg. 2007;107(3):678-682.

44. Hsu YC, Huang APH, Xiao FR, Kuo LT, Tsai JC, Lai DM. Decompressive Cranioplasty (Osteoplastic Hinged Craniectomy): A Novel Technique for Increased Intracranial Pressure-Initial Experience and Outcome. World Neurosurg. 2019:S1878-8750(18)32935-32938.

45. Kenning TJ, Gandhi RH, German JW. A comparison of hinge craniotomy and decompressive craniectomy for the treatment of malignant intracranial hypertension: early clinical and radiographic analysis. Neurosurg Focus. 2009;26(6):E6.

46. Kenning TJ, Gooch MR, Gandhi RH, Shaikh MP, Boulos AS, German JW. Cranial decompression for the treatment of malignant intracranial hypertension after ischemic cerebral infarction: decompressive craniectomy and hinge craniotomy. J Neurosurg. 2012;116(6):1289-1298.

47. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, *et al*. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. N Engl J Med. 2011;364(16):1493–1502.

48. Flint AC, Manley GT, Gean AD, Hemphill JC 3rd, Rosenthal G. Post-operative expansion of hemorrhagic contusions after unilateral decompressive hemicraniectomy in severe traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2008;25(5):503-512.

49. Fung C, Murek M, Z'Graggen WJ, *et al*. Decompressive hemicraniectomy in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. Stroke. 2012;43(12):3207–3211.

50. Kurland DB, Khaladj-Ghom A, Stokum JA, *et al*. Complications Associated with Decompressive Craniectomy: A Systematic Review. Neurocrit Care. 2015;23(2):292-304.

51. Honeybul S, Ho KM. Long-term complications of decompressive craniectomy for head injury. J Neurotrauma. 2011;28(6):929–935.

# CAPÍTULO 56

## TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO GRAVE. PAPEL DA CRANIOTOMIA DESCOMPRESSIVA

**Ápio Claudio Martins Antunes**

**Marco Antonio Stefani**

**Rafael Winter**

**Paulo Henrique Pires de Aguiar**

**Mariana Tanus Stefani**

O traumatismo cranioencefálico (TCE) – e a consequente lesão cerebral traumática (LCT) – pode ocorrer quando a cabeça atinge, ou é atingida por um objeto, de maneira repentina e violenta ou quando um objeto perfura o crânio e penetra no tecido cerebral. Os sintomas de um TCE podem ser leves, moderados ou graves, dependendo da extensão do dano cerebral. Esses critérios podem ser bem delimitados pelo uso da escala de coma de Glasgow (ECG), sendo grave quando atinge escore menor ou igual a 8; moderado com escore de 9 a 12; e leve quando o escore for de 13 a 15. De todos os pacientes admitidos no hospital, 10% são de TCE grave e cerca de 10 a 15% das lesões cranianas graves progridem com elevação da pressão intracraniana (PIC) que não responde nem mesmo a medidas clínicas máximas, levando a altas taxas de morbidade e mortalidade[1].

A rápida avaliação da situação clínica e o início de medidas terapêuticas para estabilização das funções vitais são os objetivos principais no tratamento pré-hospitalar e hospitalar inicial do TCE grave. O objetivo do tratamento no TCE grave é prevenir lesão cerebral secundária, com medidas para reduzir a pressão intracraniana que incluem a drenagem ventricular de líquido cefalorraquidiano, hiperventilação, osmoterapia com manitol ou solução salina hipertônica, e terapia de supressão metabólica com barbituratos. A hipertensão intracraniana também pode ser tratada cirurgicamente, removendo-se as eventuais lesões expansivas e/ou permitindo a expansão do tecido lesionado através de uma craniotomia descompressiva (CD). A CD primária ocorre quando o retalho ósseo não é substituído quando uma lesão com efeito compressivo intracraniano (hematoma, por exemplo) é removida logo após um TCE (Figura 1). A CD secundária envolve a remoção do retalho ósseo mais tarde no curso do paciente – tipicamente para tratar a elevação da PIC refratária a outros tratamentos.

As diretrizes mundialmente aceitas atualmente para craniotomia descompressiva secundária, baseadas em estudos clínicos controlados, recomendam uma grande hemicraniectomia fronto-temporoparietal (não inferior a 12 x 15 cm ou 15 cm de diâmetro) para redução da mortalidade e melhores resultados neurológicos em pacientes com TCE grave, especialmente os casos com lesão difusa (sem lesões expansivas) e com elevação de PIC para valores> 20 mmHg por mais de 15 min em um período de 1h, e que sejam refratários às terapias de primeira linha. A alternativa de craniotomia descompressiva bifrontal, embora não tenha melhorado os desfechos 6 meses após a lesão em pacientes com TCE grave, promove a redução da PIC e minimiza os dias de permanência na UTI, podendo ser utilizada como alternativa[2].

## HISTÓRICO

No início do manejo neurocirúrgico do TCE, as craniotomias limitavam-se a procedimentos para remoção de hematomas, geralmente de pequeno

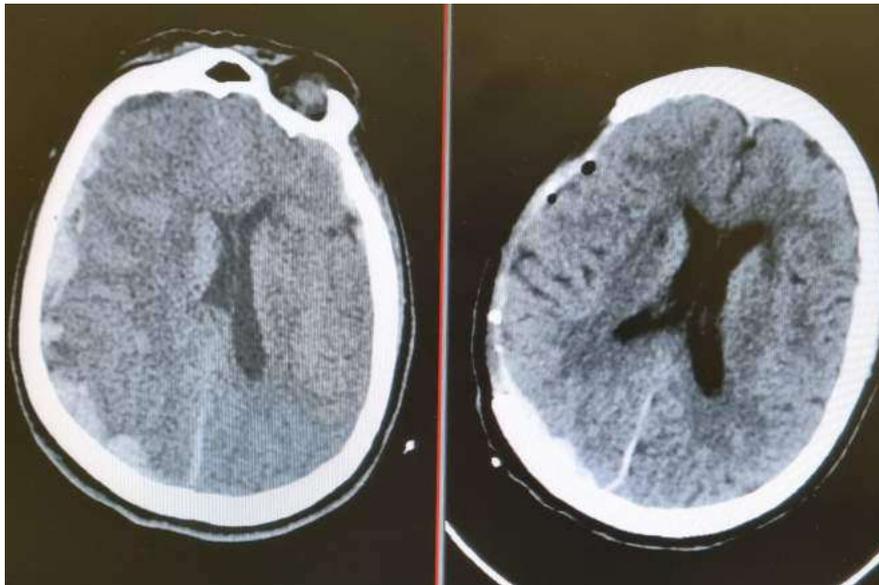
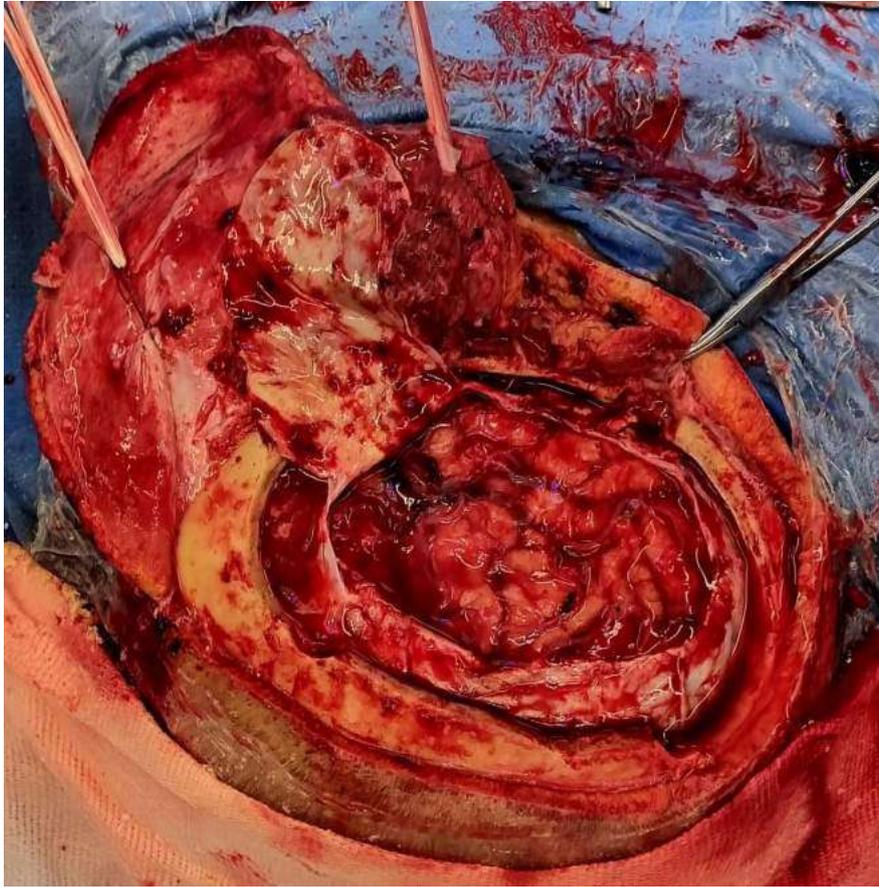



Figura 1A – Craniotomia Descompressiva para hematoma subdural agudo; figura B. Corte tomográfico pré-operatório; C. pós-operatório imediato de craniotomia descompressiva mostrando a drenagem do hematoma e a reversão do desvio de linha média.

Fonte: Os autores, 2021.

tamanho e com recolocação do retalho ósseo. Desde o relato seminal de Kocher, em 1901, o uso de CD grande tem sido sugerido como opção, em casos selecionados, para pacientes com pressão intracraniana elevada após TCE, onde o alívio da pressão não poderia ser alcançado apenas pela trefinação. Esta estratégia também era adotada por Harvey Cushing: em 1908, ele descreveu a CD subtemporal para as complicações intracranianas associadas a fraturas cranianas, com redução de mortalidade comparativamente a casos, nas quais não foi realizada, dado que foi referendado em séries subsequentes surgidas a partir da segunda guerra mundial e das guerras da Coreia e Vietnã[3].

A evolução da hemicraniectomia teria representado o meio mais popular de CD por vários anos. Ransohoff *et al*. relataram sua experiência em trinta e cinco pacientes com hematoma subdural agudo unilateral associado a contusões e lacerações cerebrais subjacentes predominantemente unilaterais. A técnica de hemicraniectomia de Ransohoff propunha um retalho de pele e periósteo estendido da glabela ao longo da linha média, terminando 4 cm acima da protuberância occipital externa, com extensão lateral ao nível do seio transverso[4]. Uma craniotomia frontoparietal, occipital e temporal revelava quase toda a superfície do hemisfério, sendo o retalho ósseo descartado ou colocado em banco de ossos quando disponível. A dura-máter seria amplamente aberta e articulada na inserção do seio sagital superior.

A craniectomia bifrontal, relatada por Kjellberg e Prieto, em 1971, foi realizada em 50 pacientes com TCE, descrita com um orifício trepanado sobre o seio frontal, orifícios na porção zigomática do osso frontal na inserção anterior do músculo temporal, um orifício de trépano 1 cm posterior à sutura coronal na linha média e dois orifícios lateralmente na região temporal, seguindo o plano coronal[5]. Estes buracos são conectados por uma serra e o osso frontal é removido, normalmente em duas metades. A dura-máter é incisada bilateralmente acima das cristas supraorbitais até o seio sagital anteriormente e o seio e a foice são divididos com tesoura.

Nos anos subsequentes às décadas de 60 a 80, a técnica de CD foi questionada e os poucos artigos relacionados da época relatam mortalidade variando entre 46 a 96%, provocando o abandono do seu uso rotineiro na maioria dos centros mundiais[6]. A possibilidade de acentuada morbidade nos sobreviventes foi sugerida, em 1975, por Venes e Collins, em uma análise retrospectiva de 13 pacientes submetidos à CD bifrontal primária para o tratamento do edema cerebral pós-traumático, apesar da diminuição significativa na mortalidade[7]. Já a experiência de Cooper e seu grupo, com 50 pacientes, parecia estabelecer o fim da CD como uma prática padrão para limitar a hipertensão intracraniana ligada ao edema cerebral no TCE grave, com taxa total de sobrevivência de 10% e de 4% de recuperação funcional, sem nenhuma correlação com a sobrevida e a idade do paciente, estado neurológico pré-operatório, achados angiográficos e aparência transoperatória do cérebro[8].

A técnica voltou a ganhar popularidade nas décadas de 70 e 80, como alternativa quando todas as tentativas clínicas para redução da hipertensão intracraniana tivessem falhado[9]. Nos anos subsequentes, a CD ampla unilateral ou bifrontal foi sendo adotada por alguns centros, mas o assunto permaneceu sem consenso, sendo apenas brevemente mencionada nas diretrizes do manejo do TCE grave, publicadas em 2000 pela *American Association of Neurological Surgeons* (AANS), em uma compilação de estudos científicos sobre trauma grave classificados de acordo com o grau de evidências[10]. A CD foi classificada como medida de segunda opção para tratamento da HIC, atrás de outras medidas conservadores neurointensivas, principalmente devido à ausência de ensaios clínicos randomizados que tratassem especificamente desta técnica. Recentemente, estudos têm avaliado a eficácia da CD quando aplicada precocemente em pacientes vítimas de TCE grave e com HIC, mostrando resultado superior sobre a aplicação tardia ou quando comparada às medidas clínicas

específicas (coma barbitúrico e hipotermia) [11].

A relação entre CD secundária e resultado neurológico após TCE grave foi investigada em muitos estudos; no entanto, 2 RCTs fornecem a melhor evidência atualmente disponível. Os dois estudos são DECRA[12,13] e RESCUEicp[14,15], ambos fornecendo evidência de classe I.

## DECRA

O ensaio clínico australiano e neo-zelandês DECRA, publicado em 2011, comparou os resultados de 155 pacientes com lesão cerebral difusa e hipertensão intracraniana (acma de 20 mmHg sustentada por 15 min) refratária a medidas de neurointensivismo de primeira linha nas primeiras 72h tratados com CD bifronto-temporal precoce com aqueles tratados com manejo clínico exclusivo, excluindo-se pacientes com lesões expansivas intracranianas. Foram utilizados três métodos primários para comparação: 1) comparação das diferenças dos grupos no controle da PIC, dias de ventilação mecânica, dias em unidade de terapia intensiva (UTI) e mortalidade; 2) pontuação mediana de cada grupo na escala estendida de desfechos de Glasgow (GOS-E) de 8 itens para calcular as chances de piores resultados; e 3) dicotomização da escala GOS-E de 8 itens para calcular as chances de resultados desfavoráveis[12].

No desfecho primário avaliado após 6 meses, o grupo CD tinha valores menores de PIC, menos dias em ventilação mecânica e de UTI, sem nenhuma diferença entre os grupos para mortalidade. A razão de chances não ajustada (OR) para piores resultados no grupo CD foi de 1,84 (IC 95% 1,05-3,24), P = 0,03 usando-se a pontuação média para cada grupo do GOS-E medido em 6 meses após a lesão (3: com CD, 4: sem CD), porém após o ajuste estatístico, o OR não era mais significativo(1-4 *vs* 5-8). As chances não ajustadas e ajustadas de resultados desfavoráveis foram significativamente maiores no grupo CD, quando se empregou a pontuação dicotomizada. Mais recentemente, os investigadores do DECRA publicaram os dados dos resultados de 12 meses do seu estudo que foram semelhantes aos observados aos 6 meses[13]. Aos 12 meses, houve uma tendência a piores resultados funcionais no grupo de craniectomia (OR 1,68; IC 95% 0,96-2,93; P = 0,07), embora esses resultados não tenham sido estatisticamente significativos. Uma análise *post hoc* exploratória observou que entre os sobreviventes após a craniectomia, houve menor quantidade de bons resultados (OR 0,33; IC 95% 0,12-0,91; P = 0,03) e mais pacientes vegetativos (OR 5,12; IC 95% 1,04-25,2; P = 0,04).

## RESCUEicp

No ensaio clínico RESCUEicp foram comparados os resultados de pacientes que receberam CD como tratamento de resgate para elevação de PIC acima de 25 mmHg por 1 a 12h até o décimo dia de internação, com aqueles com mesmas características que receberam manejo neurointensivo conservador apenas[15]. Enquanto o desenho do DECRA teve como objetivo os efeitos da CD aplicada aos estágios iniciais da hipertensão intracraniana de difícil controle, o estudo europeu RESCUEicp estudou pacientes com resistência à lesão mais estabelecida. O desenho deste estudo diferiu do estudo DECRA, pois foi tolerada a elevação da ICP por um período mais longo antes da inclusão, além de ter sido planejado para estudar pacientes com lesões expansivas intracranianas e submetidos a descompressões laterais. O limiar de tratamento da PIC foi mais alto e a duração do tempo acima desse limiar foi maior no RESCUEicp do que no DECRA. Apesar destas diferenças, o estudo acabou envolvendo predominantemente pacientes com lesões difusas, e embora o protocolo admitisse descompressões unilaterais, a maioria dos pacientes foi submetida à descompressão bifrontal, tornando os pacientes incluídos muito semelhantes a aqueles incluídos no DECRA. O RESCUEicp usou 2 métodos de comparação: 1) as diferenças de grupo no controle de PIC, mortalidade e distribuição das classificações GOS-E; e 2); dicotomização da escala GOS-E de

8 itens para comparar os resultados favoráveis e desfavoráveis entre os grupos. Foi observada, neste grande ensaio clínico, uma taxa de mortalidade 22% menor no grupo de CD que no grupo de manejo clínico, porém com maior taxa de pacientes que apresentaram como desfechos estado vegetativo, deficiência grave e deficiência grave (pontuações na GOS-E 2, 3 e 4, respectivamente) nas avaliações 6 meses após a lesão (desfecho primário). Usando a pontuação dicotomizada (1-3 contra 4-8) diferente daquela usada no DECRA, 42,8% dos pacientes no grupo CD tiveram resultados favoráveis contra 34,6% dos pacientes no grupo sem CD (P = 0,12). As variáveis analisadas em 12 meses (desfecho secundário) também resultaram em desfechos favoráveis estatisticamente significativos, com 45,4% dos pacientes no grupo CD com resultados favoráveis comparado a 32,4% dos pacientes no grupo sem CD (P = 0,01). Se utilizada a mesma dicotomização do estudo DECRA, que considerava desfecho bom uma pontuação maior que 5 (o que é aceito pela maioria dos autores, visto que no escore 4 os pacientes são dependentes para suas atividades de vida diária), as diferença entre os grupos seriam muito menos pronunciadas aos 6 meses (14,1% *vs* 12,8% de 389 pacientes avaliados), fato observado da mesma forma aos 12 meses (16,6% contra 13,6% em 373 pacientes avaliados).

Os estudos DECRA e RESCUEicp foram consistentes em demonstrar que a CD reduz a PIC e a duração do tratamento intensivo, mas ambos também detectaram um aumento na taxa de desfechos ruins na GOS-e (pontuação de 2 a 4) com uso de CD. Os achados relacionados à mortalidade foram diferentes entre os estudos, com um benefício de mortalidade observado no RESCUEicp, mas nenhum no DECRA. Embora tenha usado uma medida de resultado secundário com um esquema de dicotomização mais generoso, os dados de 12 meses no RESCUEicp parecem indicar que os benefícios da descompressão continuam a melhorar além do período de teste pré-especificado de seis meses. Este mesmo efeito é sugerido no estudo DECRA, uma vez que os ORs tiveram magnitudes menores e os valores P tornaram-se não significativos aos 12 meses. No entanto, isso é mais bem interpretado como uma redução na magnitude dos danos associados à CD[14].

## TÉCNICA CIRÚRGICA

A decisão de realizar uma hemicraniectomia bifrontal ou unilateral primária deve ser feita baseada na presença, localização e extensão das lesões de massa (extra-axiais ou intraparenquimatosas), lesões penetrantes e desvio da linha média. Em casos de edema cerebral difuso sem lesão de massa ou desvio da linha média, uma CD secundária unilateral ou bifrontal do hemisfério não dominante pode ser usada. Caso contrário, o lado com maior volume de lesão ou edema cerebral é escolhido para descompressão unilateral. Ocasionalmente, o lado não dominante é selecionado para descompressão unilateral em pacientes com sinais mínimos ou não lateralizantes[16].

## HEMICRANIECTOMIA UNILATERAL

O procedimento é realizado após infiltração da pele com lidocaína a 1% com vasoconstritor e uma incisão ampla que começa 1 cm à frente do *tragus*, na altura da borda superior do arco zigomático, estendendo-se posteriormente acima da orelha, em direção superior na região parieto-occipital, curvando-se para frente e correndo próximo à linha média até a linha do cabelo na região frontal. Após o afastamento do retalho único galeo-periostal e da incisão (com cautério) e rebatimento da musculatura da região temporal realiza-se uma craniotomia utilizando craniótomo ou serra de Gigli com abertura no limite da fossa anterior e do assoalho da fossa temporal, procurando manter uma distância de um centímetro da linha média (Figura 2). O retalho de partes moles deve ser reparado com pinças hemostáticas ou clipes de couro cabeludo e enrolado em uma compressa quando rebatido inferiormente. A hemicraniectomia é realizada a partir da retirada de parte da calota craniana desde a fossa temporal

em direção ao arco zigomático, estendendo-se dorsalmente a uma linha que conecta o *tragus* ao astério, respeitando os limites horizontais do crânio na região parietal superior. É importante que a craniotomia tenha um tamanho grande, não inferior a 12 x 15 cm ou com 15 cm de diâmetro e que propicie a descompressão do lobo temporal junto ao assoalho da fossa temporal (Figura 3).

Na técnica clássica, o retalho ósseo retirado deve ser armazenado para posterior reconstrução da calota craniana com utilização de enxerto autólogo. Para isso, pode-se armazenar o osso em congelador específico dentro de uma rotina estabelecida e validada institucionalmente para manejo de ossos armazenados, técnica muitas vezes questionada devido ao risco teórico de aumento da taxa de contaminação assim como do seu custo elevado. Outra opção muito utilizada é a implantação do retalho ósseo no plano subcutâneo abdominal, porém com maior chance de reabsorção óssea, além da manipulação cirúrgica adicional. A técnica do retalho de Tucci retorna o osso craniano removido ao local da craniotomia, ancorado parcialmente nas bordas superiores por miniplacas de titânio e, embora resulte em significativa descompressão, pode limitar o espaço para expansão cerebral ganho na craniotomia, além de acarretar dificuldades no fechamento dos tecidos moles superficiais. A dura-máter é aberta de forma curvilínea acompanhando a borda inferior da craniotomia e a base craniana, deixando-se uma margem para sutura do enxerto na plastia dural se for o caso. Alternativamente pode ser aberta de forma radial com 3 ou 4 incisões, a partir do centro.

## CRANIOTOMIA BIFRONTAL

Após infiltração da pele com lidocaína a 1% com vasoconstritor e uma incisão bicoronal ampla que começa 1 cm à frente do *trágus* na altura da borda superior do arco zigomático, estendendo-se superiormente em sentido coronal, rebatendo o retalho cutâneo após hemostasia com pinças ou clipes. Uma craniotomia utilizando craniótomo ou serra de Gigli com abertura no limite do assoalho da fossa craniana anterior, estendida ao assoalho da fossa temporal bilateralmente limitado pelo bordo superior do arco zigomático e posteriormente até a altura do vértex na altura da sutura coronal (Figura 4). Da mesma forma, é importante que a craniotomia tenha um tamanho grande, não inferior a 12 x 15 cm ou com 15 cm de diâmetro e que propicie a descompressão dos lobos frontal e temporal junto à base craniana da região frontotemporal. O retalho ósseo retirado igualmente deve ser armazenado para posterior reconstrução da calota craniana com utilização de enxerto autólogo, seja em banco de osso ou sepultado no tecido subcutâneo. A dura-máter é aberta junto à base da craniotomia bilateralmente, sem necessidade de seccionar o seio e a foice.

A dura-máter em ambas as técnicas é reconstituída com retalho de galea aponeurótica e o retalho de partes moles é fechado com pontos de ancoragem subcutânea seguidos de sutura contínua ou separada da pela. O curativo deve ser pensado de forma a não provocar compressão sobre o retalho e um grande aviso de que se trata de uma área sem osso deve ser fixado sobre ele.

## CONCLUSÃO

O uso da CD no TCE vem mostrando resultados promissores, porém muitos pontos ainda necessitam de esclarecimento. Estudos futuros são necessários para orientar o tratamento e evitar intervenções fúteis, estudando o prognóstico dos pacientes, estratificado por características individuais e incluindo variáveis como idade, comorbidades, trauma associado, pontuação na ECG após reanimação, reação pupilar, duração da hipertensão intracraniana e tempo de baixa pressão de perfusão cerebral, avaliação de imagens (pontuação de Marshall, Rotterdam e Helsinque), entre outras. Uma pontuação de prognóstico pode ser construída a partir dessas variáveis, vindo a constituir uma ferramenta valiosa no processo

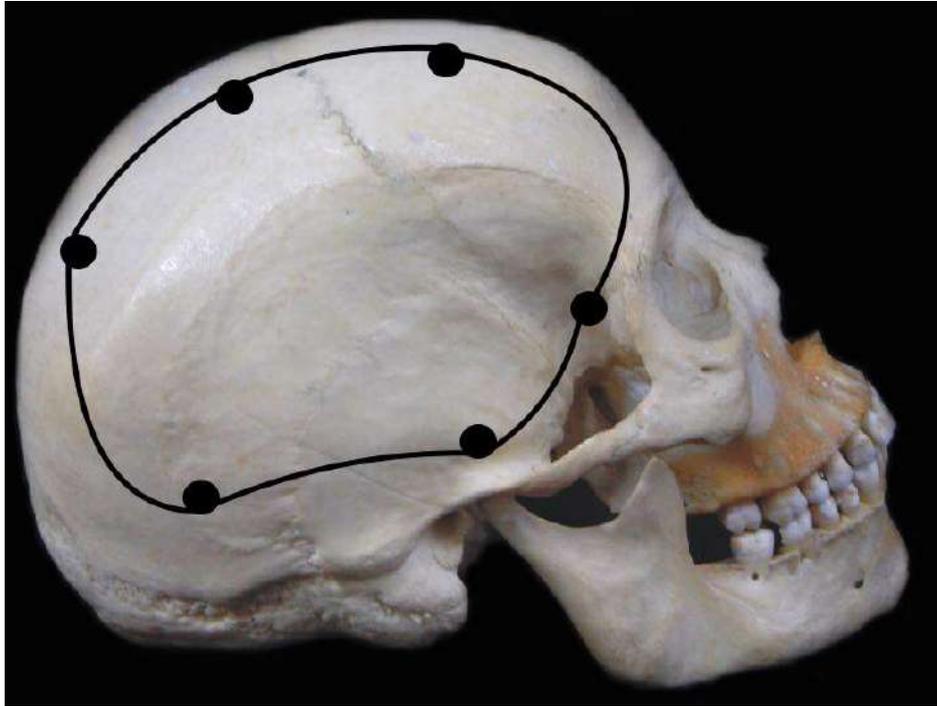



Figura 2: Esquema de planejamento de craniotomia descompressiva projetado sobre vista lateral de um crânio.

Fonte: Os autores, 2021.

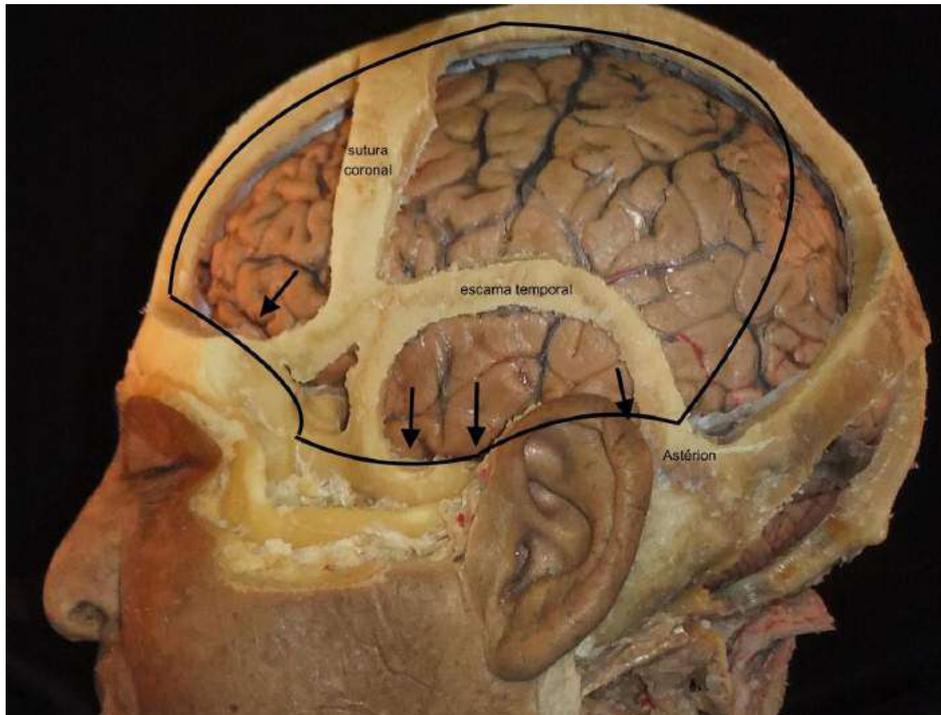



Figura 3: Preparação anatômica simulando uma craniotomia descompressiva mostrando os limites inferiores (setas) junto à base do temporal.

Fonte: Os autores, 2021.

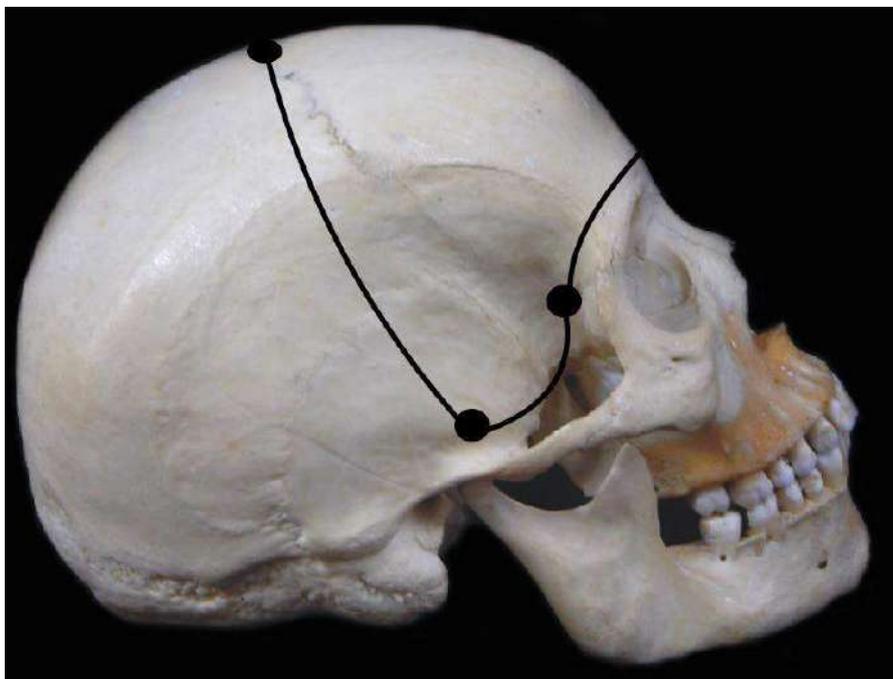
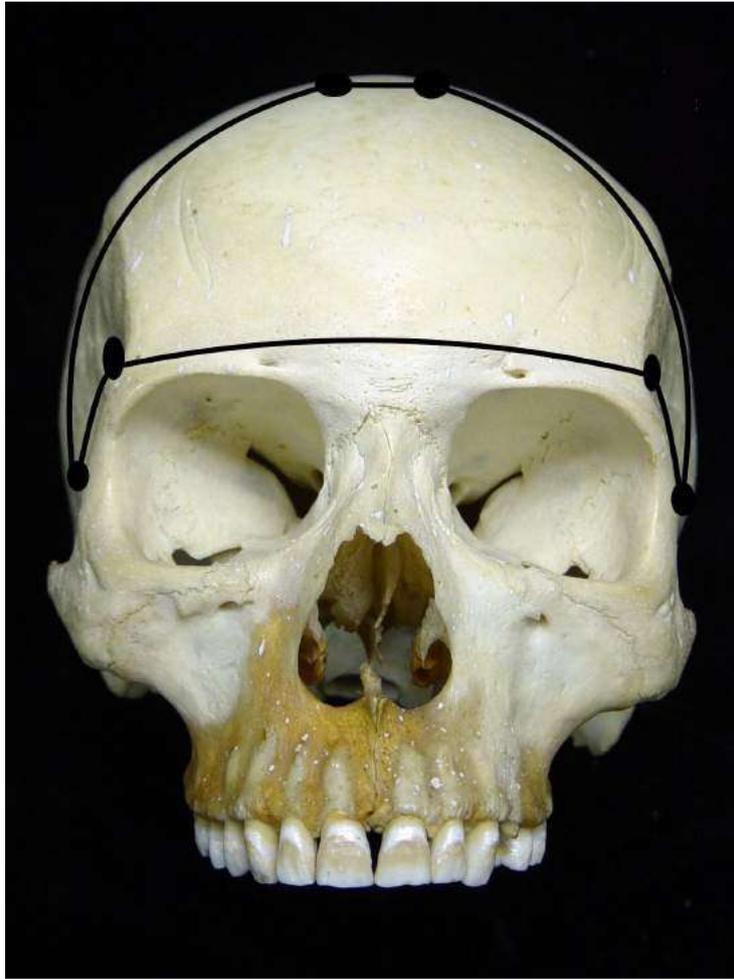



Figura 4: A. Esquema de planejamento de craniotomia descompressiva projetado sobre vista frontal de um crânio. B. Esquema de planejamento de craniotomia descompressiva projetado sobre vista lateral de um crânio.

Fonte: Os autores, 2021.

de tomada de decisão, com base em uma boa perspectiva de sobrevivência e bons resultados para o paciente de forma individualizada.

## REFERÊNCIAS


1. Chaves MF, Finkelsztejn A, Stefani MA. Rotinas em Neurologia e Nurocirurgia. Artmed; 2008.

2. Hawryluk GWJ, Rubiano AM, Totten AM, *et al*. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury: 2020 Update of the Decompressive Craniectomy Recommendations. Neurosurgery. 2020;87(3):427-434.

3. Rossini Z, Nicolosi F, Kolias AG, Hutchinson PJ, De Sanctis P, Servadei F. The history of decompressive craniectomy in traumatic brain injury. Frontiers in Neurology. 2019;10:458.

4. Ransohoff J, Benjamin MV, Gage EL Jr, Epstein F. Hemicraniectomy in the management of acute subdural hematoma. J Neurosurg. 1971;34(1):70-76.

5. Kjellberg RN, Prieto A Jr. Bifrontal decompressive craniotomy for massive cerebral edema. J Neurosurg. 1971;34(4):488-493.

6. Clark K, Nash TM, Hutchison GC. The failure of circumferential craniotomy in acute traumatic cerebral swelling. J Neurosurg. 1968;29(4):367-371.

7. Venes JL, Collins WF. Bifrontal decompressive craniectomy in the management of head trauma. J Neurosurg. 1975;42(4):429-433.

8. Cooper PR, Rovit RL, Ransohoff J. Hemicraniectomy in the treatment of acute subdural hematoma: a re-appraisal. Surg Neurol. 1976;5(1):25-8.

9. Rengachary SS, Batnitzky S, Morantz RA, Arjunan K, Jeffries B. Hemicraniectomy for acute massive cerebral infarction. Neurosurgery. 1981;8(3):321-328.

10. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Critical pathway for the treatment of established intracranial hypertension. J Neurotrauma. 2000;17(6-7):537-538.

11. Narayan RK, Michel ME, Ansell B, *et al*. Clinical trials in head injury. J Neurotrauma. 2002;19(5):503-557.

12. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, *et al*. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. N Engl J Med. 2011;364(16):1493-1502.

13. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, *et al*. Patient Outcomes at Twelve Months after Early Decompressive Craniectomy for Diffuse Traumatic Brain Injury in the Randomized DECRA Clinical Trial. J Neurotrauma. 2020;37(5):810-816.

14. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, *et al*. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. N Engl J Med. 2016;375(12):1119-1130.

15. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, *et al*.Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. N Engl J Med. 2016;375:1119-1130.

16. Webb S, Timmons SD. Indications and Techniques for Cranial Decompression after Traumatic Brain Injury. In: Winn R, ed. Youmans Neurological Surgery. 7ª edição. Elsevier; 2011.

# CAPÍTULO 57

## INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

**Danielle de Lara**

**João Guilherme Brasil Valim**

**Sheila Wayszceyk**

## INTRODUÇÃO

O sistema nervoso central (SNC) é alvo de diversas infecções, as quais possuem elevada morbimortalidade, ao passo que o reconhecimento precoce da sintomatologia, diagnóstico preciso e escolha terapêutica correta salvam vidas e reduzem os déficits residuais dos pacientes acometidos[1–3]. Nesse capítulo serão abordadas diferentes síndromes infecciosas sendo elas as meningites, encefalites virais, abscessos cerebrais, espondilodiscites e abscesso espinhal, neurocisticercose, manifestações neurológicas associadas à infecção pelo HIV e as neuroinfecções priônicas.

## MENINGITES

As meningites representam a ocorrência de um processo inflamatório e/ou infeccioso localizado nas membranas de revestimento encefálico[1,3–6]. Tais infecções podem ser causadas por diversos microrganismos dentre eles as bactérias, os vírus e os fungos, ou ainda por mecanismos não infeciosos, sendo o caso das meningites hemorrágicas, autoimunes e neoplásicas[1,3–6]. As meningites bacterianas e virais, por seu caráter infeccioso e curso acelerado, representam maior importância do ponto de vista da saúde pública, cursando com elevada morbimortalidade e com potencial de propagação interpessoal, podendo gerar surtos[3,4].

Os quadros bacterianos representam a infecção supurativa mais comum do SNC, com uma incidência anual de 2,5 casos por 100.000 habitantes, sendo os microrganismos mais frequentes o *Streptoccocus pneumoniae*, em cerda de 50% dos casos, *Nisseria meningitidis*, em cerca de 25% dos casos, *Streptococcus* do grupo B, em 15% dos casos e a *Lysteria monocytogenes*, em 10% dos casos[1,3–6]. A *Neisseria meningitidis* representa o patógeno bacteriano com maior potencial para gerar epidemias[1,7]. Em crianças, o patógeno mais comumente isolado é o *Streptoccocus agalactiae.*

Por outro lado, nos quadros de meningite viral, uma causa viral específica pode ser determinada em 60% a 90% dos casos, sendo os patógenos mais prevalentes os enterovírus, Coxsackie vírus, vírus varicela zoster, HIV e arbovírus[1,3,5].

A meningite pode se apresentar com um curso clínico agudo e fulminante ou como uma infecção subaguda com piora ao longo de vários dias[1,4]. A tríade clássica é composta por cefaleia, febre e rigidez de nuca, contudo pode não estar presente em diversos casos, sendo que a presença simultânea de ao menos dois dos sintomas da tríade possui alta sensibilidade para o diagnóstico[1,3]. A queda do nível de consciência está presente em 75% dos casos, variando de letargia a coma[1,3,4].

As meningites bacterianas podem causar, em seu quadro inicial ou durante a evolução da doença, crises convulsivas, em cerca de 20% a 40% dos indivíduos[1,3,4]. Esses eventos ocorrem devido a alguns possíveis fatores etiológicos dentre eles isquemia arterial ou infarto focal, trombose venosa cortical com hemorragia focal, ou ainda nos casos de estado de mal epiléptico, hiponatremia, anoxia cerebral e ainda pelos efeitos tóxicos dos agentes

antimicrobianos[1,7].

O aumento da pressão intracraniana, hipertensão intracraniana (HIC), compõe o curso das meningites bacterianas, sendo essa a principal etiologia do rebaixamento do nível de consciência nesses pacientes[1,3,4]. Os sinais de HIC incluem redução do nível de consciência, papiledema bilateral, pupilas dilatadas e pouco reativas, paralisia do VI nervo craniano, e nos casos mais graves, posturas patológicas, além da tríade de Cushing composta por bradicardia, hipertensão arterial e irregularidade respiratória[1,3,4,6].

Na população pediátrica, os sinais e sintomas de irritação meníngea estão ausentes em mais de 50% dos casos, sendo nessa faixa etária as manifestações clínicas mais prevalentes mal-estar inespecífico, irritabilidade, choro intenso e persistente, queda do estado geral[1,3,4,6].

Nas infecções por *Neisseria meningitidis* a presença de exantema maculopapular com evolução rápida para petéquias, com distribuição em tronco, membros inferiores, mucosas, conjuntivas e palmo-plantar, sugere o diagnóstico de meiningococcicemia associada à meningite, condição grave que pode evoluir rapidamente para choque séptico[1,3–7].

Nos quadros virais a sintomatologia se difere da bacteriana ao apresentar com maior frequência sintomas constitucionais como mal-estar, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia[1,4]. A cefaleia nesses casos apresenta geralmente distribuição frontal e retro-orbitária[1,3,4]. Crises convulsivas e síndrome de HIC não são comuns nas meningites virais e estão associadas geralmente a um processo de encefalite subjacente[1,3,4,6].

O diagnóstico das meningites é realizado primordialmente através da análise do líquido cefalorraquidiano obtido através da punção lombar[1,3,4,6]. A realização de estudo de neuroimagem previamente à punção lombar não é obrigatória, conduta é preconizada para identificar os pacientes que apresentem risco elevado de herniação cerebral[1,3,4,7]. Os pacientes que apresentarem rebaixamento do nível de consciência, papiledema ou sinal neurológico focal têm indicação de realização de exame de neuroimagem previamente ao procedimento[1,3,4].

O líquido cefalorraquidiano característico das meningites bacterianas apresenta: leucocitose polimorfonuclear >100 células/uL, consumo de glicose marcado pela razão glicemia liquórica/glicemia plasmática <0,4 ou glicemia liquórica < 2,2 mmol/L, hiperproteínorraquia marcada por >0,45g/dL e ainda aumento da pressão de abertura, definida por >180mm$H_2O$[1,3–6]. A cultura do líquor mostra-se positiva em 80% dos casos[1,3,4,7].

Por outro lado, as características do líquor das infecções virais são compostas por: pleocitose, concentração normal ou ligeiramente aumentada de proteínas 0,2 a 0,8 g/L, nível normal de glicose e ainda pressão de abertura normal[1,3–6]. A contagem máxima de células nas meningites virais é de 25-500/uL com predomínio linfocitário[1]. Nas meningites virais, o estudo por neuroimagem é indicado como avaliação complementar para pacientes que apresentem alteração do nível de consciência, crises convulsivas, sinais neurológicos focais, perfis atípicos da análise do líquor ou ainda condições subjacentes que causem imunodeficiência[1,3,7].

Outros exames laboratoriais úteis no diagnóstico e acompanhamento das meningites são: hemograma, provas de função hepática e renal, velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa e glicose[1,3–7].

O tratamento da meningite bacteriana consiste na administração de antibioticoterapia de amplo espectro de forma precoce, visto que essa condição é uma emergência clínica[1,3–6]. A realização da punção lombar e/ou de estudo de neuroimagem não deve retardar o início da terapia antimicrobiana, visto que o retardo no tratamento está associado a piores desfechos, sendo esses déficits neurológicos permanentes ao paciente ou até mesmo a morte[1,3–6]. A instituição da terapia com antibióticos poucas horas antes da realização da punção lombar não

altera significativamente o padrão do líquor[1].

O esquema antimicrobiano sugerido para tratar de maneira empírica as meningites bacterianas adquiridas na comunidade é composto por uma cefalosporina de terceira ou quarta geração associada a vancomicina[1,3–6].

Nas meningites bacterianas é preconizada ainda a utilização de terapia adjuvante com dexametasona, a fim de reduzir o edema intracraniano e aliviar a pressão intracraniana (PIC)[1,3,7]. Os pacientes que apresentem aumento sustentado da PIC devem receber terapia direcionada, sendo essa composta por: elevação da cabeceira entre 30 a 45 graus, manitol ou solução salina hipertônica, e nos casos não responsivos às medidas clínicas ou que apresentem hidrocefalia comunicante aguda é indicada a realização de derivação ventricular externa para alívio e monitorização da pressão intracraniana[1,2,7,8].

Figura 1: Paciente com meningite bacteriana apresentando como complicação ao quadro infeccioso hidrocefalia comunicante. Na imagem de tomografia computadorizada de crânio, em corte axial, observamos acentuada dilatação do corpo, átrio e corno temporal dos ventrículos laterais, assim como do III e IV ventrículos, com características hipertensivas, compatível com hidrocefalia aguda, tratado com sistema de derivação ventricular externa.

Fonte: Acervo pessoal da Dra. Danielle de Lara, 2021.

A implementação de antirretroviral, como o aciclovir, é indicado no esquema de tratamento das infecções bacterianas, visto que a encefalite por *herpes simplex virus* é um dos principais diagnósticos diferenciais, e de mesma forma apresenta pior fator prognóstico no atraso da instituição terapêutica[1,3].

Nas meningites virais, o tratamento é de suporte com antipiréticos, analgesia e antieméticos[1,3–6]. O aciclovir oral ou endovenoso é indicado para os pacientes com suspeita de meningite causada pelo HSV-1[1,3].

Por fim, vale ressaltar que a vacinação constitui um método efetivo em prevenir o desenvolvimento de meningites e outras complicações neurológicas das infecções virais e bacterianas[1,3–6].

## ENCEFALITES VIRAIS

As infecções virais do SNC podem acometer a medula espinal, o cérebro, as meninges e o tronco encefálico. Após o vírus atingir a corrente sanguínea, ele precisa atravessar a barreira hematoencefálica para poder se disseminar no parênquima cerebral[9,10]. No Brasil, a taxa de internação hospitalar por encefalites virais, em 2018, foi de 0,99 para 100.000 habitantes, com um risco para o sexo masculino 1,29 vezes superior ao feminino[11]. Ainda, a faixa etária de 1 a 4 anos é a que representa maior associação significativa com internações hospitalares por encefalites virais[11].

Alguns agentes virais são mais comuns nas causas das encefalites, sendo eles, o herpes vírus 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2), enterovírus não pólio e arbovírus. Não tão comuns quando os citados anteriormente, mas ainda sim importantes, a gripe (influenza) sazonal, o citomegalovírus (CMV), vírus de Epstein-Barr (EBV) e herpes vírus humano 6 (HHV-6) também são comuns nas ocorrências de encefalite[9,10].

Pode-se definir a encefalite como a inflamação do parênquima cerebral com consequente disfunção neurológica, essa podendo ser causada por

infecção ou autoimunidade[9,10]. A inflamação deve ser suspeitada quando o paciente apresentar um quadro clínico com cefaleia, diminuição do nível de consciência, convulsões, déficits focais, papiledema e alterações comportamentais de forma aguda, em torno de 24 a 72h[9,10]. Juntamente com o quadro agudo, o paciente poderá apresentar manifestações sistêmicas como febre, linfadenopatia, erupção cutânea, artralgia, mialgia, sintomas respiratórios, sintomas gastrointestinais ou história de exposição a fatores de risco conhecidos[9,10].

Pode-se considerar como fatores de riscos viagens para áreas endêmicas, mordidas de animais e exposição a insetos, sendo a identificação de tais fatores importante para detecção de alguns agentes etiológicos[9,10].

O diagnóstico pode ser feito de acordo com as recomendações do *International Encephalitis Consortium* em que elencou alguns critérios:

1. critério principal: obrigatório. Pacientes que buscaram auxílio médico com estado mental alterado com duração ≥ 24h sem causa alternativa identificada[12]; e

2. critérios menores: 2 necessários para possível encefalite e ≥ 3 requeridos para encefalite provável ou confirmada. Os critérios são febre documentada ≥38 ºC nas 72h antes ou após a apresentação; convulsões generalizadas ou parciais não totalmente atribuíveis a um distúrbio convulsivo pré-existente; novo início de achados neurológicos focais; contagem de leucócitos no LCR ≥ 5/mm$^3$; anormalidade do parênquima cerebral à neuroimagem, sugestiva de encefalite que é nova de estudos anteriores ou parece aguda no início; e anormalidade na eletroencefalografia compatível com encefalite e não atribuível a outra causa[12].

Após a identificação de uma provável ou possível encefalite viral, é recomendado fazer a pesquisa etiológica[12]. O *International Encephalitis Consortium* recomenda coletar pelo menos 5 ml de fluido, identificar a contagem de leucócitos no LCR (líquido cefalorraquiano) com diferencial, proteínas, lactato e glicose e fazer os testes para HSV-1/2, enterovírus, EBV[13].

O tratamento constitui-se de tratamento de suporte, correção de distúrbios eletrolíticos, alterações renais e hepáticas como medidas iniciais[9,10,12]. Ainda, é importante tratar possíveis convulsões e estado epiléptico não convulsivo[9,10]. Caso não seja possível descartar a encefalite viral nas primeiras 6h de internação, é recomendado iniciar o tratamento empírico com aciclovir, um antiviral contra o herpes vírus e alguns vírus associados, vírus mais comumente identificados em quadros de encefalite[9,12]. A posologia do medicamento indicada para adultos é de 30 mg/kg/dia, dividida em três doses, por um período de 14 a 21 dias, via intravenosa. Entretanto, é importante monitorar o paciente em uso de aciclovir por longos períodos devido ao risco de nefropatia por cristais[9,10,12,13].

As encefalites virais podem deixar sequelas tais como comprometimento cognitivo e comportamental, distúrbios afetivos e crises epilépticas[11]. Entretanto, o prognóstico dependerá do agente causal da encefalite[14]. Nas encefalites cuja etiologia seja por herpes vírus, as sequelas podem ser paralisia cerebral, hemiplegia, alterações no comportamento e epilepsia[15]. Já nas encefalites causadas por arboviroses, as sequelas são graves e podem causar demência, dificuldades de equilíbrio e deglutição, distúrbios de memória, convulsões e sinais deficitários focais em até 50% dos casos[14,16].

## ABSCESSOS CEREBRAIS

O abscesso cerebral representa uma infecção supurativa focal localizada no interior do parênquima encefálico, circundada por uma cápsula vascularizada[1,2]. Esse processo piogênico representa uma incomum e grave doença que acomete o SNC, possuindo uma incidência de 1,3:100.000 indivíduos ao ano[1,18-20]. A demora na detecção e instituição de tratamento adequado aos abscessos cerebrais eleva as chances de complicações, déficits neurológicos

permanentes ao paciente e morte[18].

Os abscessos cerebrais possuem três fisiopatologias possíveis, se desenvolvendo a partir de infecções contíguas da região craniana, após traumatismo cranioencefálico ou instrumentação neurocirúrgica, e ainda por conta de disseminação hematogênica de diversas infecções corporais, em 25% dos casos[1,2,18]. Vale ressaltar que a literatura descreve a ocorrência de abscessos cerebrais idiopáticos em 25% dos casos, sendo que nesses não se identifica fonte primária de infecção, tendo causa criptogênica[1,18].

Infecções contíguas do crânio, como otites médias agudas, otites colesteatomatosas, otomastoidites e rinossinusites, associadas à osteomielite, e infecções dentárias, possuem relação com à formação de abscessos intracranianos[1,18-22]. Estudos de caso demonstram que os abscessos otogênicos possuem predileção pelos lobos temporais em 55 a 75% e pelo cerebelo em 20 a 30%[1,18,20-22].

A endocardite infecciosa representa um dos principais fatores de risco para abscesso cerebral por disseminação hematogênica[18]. No caso dos abscessos hematogênicos há maior frequência de localização no território da artéria cerebral média com implantação na junção cortico-subcortical[1,19].

Em pacientes imunocompetentes os agentes etiológicos mais comuns são o *Streptococcus* em 40% dos casos, seguidos pelas enterobactérias como a *Escherichia Coli, Proteus spp*. e *Klebisella spp,* em cerca de 25% dos pacientes, microrganismos anaeróbios em 30% e *Staphilococcus* em 10% dos casos[1,18,21]. Já nos indivíduos imunodeprimidos, os abscessos cerebrais são causados em sua maioria por *Nocardia spp., Toxoplasma gondii* e infecções fúngicas[1,18,19].

A clínica dos abscessos cerebrais é variada e depende do número, localização e tamanho das lesões[1,2,18]. A tríade descrita como clássica composta por cefaleia, febre e sinal neurológico focal, está completa em menos de 50% dos casos ao momento do diagnóstico[1,2]. As coleções piogênicas intracranianas se apresentam como lesões intraparenquimatosas expansivas, gerando sinais e sintomas neurológicos compressivos ou síndrome de hipertensão intracraniana[1,3,7,18,22,23].

O sintoma mais comum é a cefaleia estando presente em 75% dos casos[1,3,18]. Aproximadamente 60% dos pacientes apresentarão déficits neurológicos focais, sendo a hemiparesia o mais frequente[1,3,7]. A febre é presente em apenas 50% dos casos e sua ausência não exclui o diagnóstico[1,3,7,18]. Crises epilépticas são observadas em 15 a 35% dos indivíduos[1,7]. Não há a presença de meningismo, a não ser que o processo infeccioso rompa a cápsula e curse com meningite ou meningoencefalite[1].

A hipertensão intracraniana se manifesta por um aumento sustentado da PIC, associado a papiledema bilateral, náuseas, vômitos e rebaixamento do nível de consciência, estando presente especialmente em lesões localizadas na fossa craniana posterior, por compressão do aqueduto cerebral e/ou IV ventrículo[1,3,7,18].

O diagnóstico é realizado através de estudos de neuroimagem, com associação em casos específicos de pesquisa laboratorial de infecção primária de sítio distante em conjunto com culturas para identificação do agente etiológico[1,2,7,19].

Ao exame de neuroimagem as coleções piogênicas cerebrais podem ser visualizadas em diferentes estágios de evolução, precocemente como cerebrite inicial, cerebrite tardia, fase de encapsulamento precoce e fase de encapsulamento tardia, representada pelo abscesso já formado acompanhado de necrose central[2,3,19].

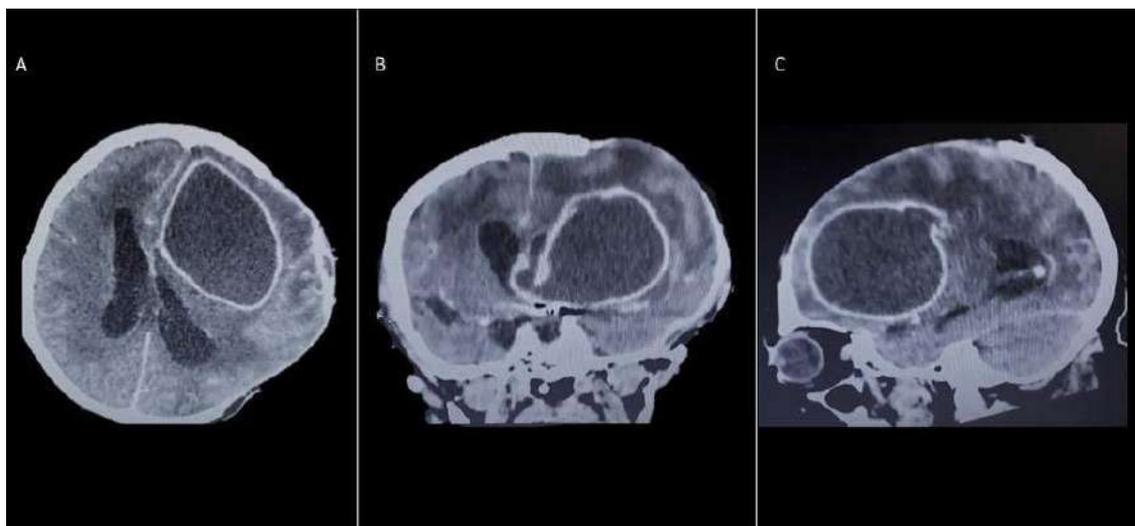



Figura 2 – TC de crânio com contraste em cortes axial (A), coronal (B) e sagital (C) que evidenciam coleção de conteúdo hipodenso com captação periférica de contraste, compatível com abscesso cerebral. Paciente com histórico de craniectomia descompressiva pós-trauma penetrante do crânio.

Fonte: Acervo pessoal da Dra. Danielle de Lara, 2020.

Os abscessos já formados apresentam como característica clássica cápsula com realce em halo, circundando um centro hipointenso, nas ponderações em T1, área central hiperintensa representando o conteúdo purulento, circundada por cápsula hipointensa bem delimitada, com hiperintensidade excêntrica adjacente demonstrando edema, nas ponderações em T2, no estudo por ressonância magnética[1,2,19]. Já nos estudos obtidos por TC contrastada, essas lesões são identificadas como hipodensidade focal, circundada por captação anelar ao meio de contraste[1,19,24].

Na avaliação laboratorial aproximadamente 50% dos pacientes cursam com leucocitose, 60 a 80% apresentam elevação do VHS e/ou PCR, associado à hemocultura positiva em 10% dos casos[1,2,7,18,19].

A determinação do agente etiológico é mais sensível e específica através da análise do material do abscesso, o qual pode ser obtido através de biópsia por aspiração estereotáxica[1,2,7,24]. A análise de LCR não contribui para o diagnóstico, ao passo que a realização da punção lombar em paciente com lesões intracranianas expansivas leva ao risco de herniação cerebral[1,2,18].

O tratamento compreende a combinação de antibioticoterapia parenteral prolongada, 6 a 8 semanas, com drenagem neurocirúrgica, preferencialmente por trépano-punção[1,2,24]. O tratamento clínico pode ser realizado com uma cefalosporina de terceira ou quarta geração em associação com metronidazol, ao passo que as vítimas de traumatismo cranioencefálico se beneficiam da associação de vancomicina à ceftazidima, podendo ser utilizado ainda o meropenem[1,7,25].

Os glicocorticoides não possuem indicação rotineira e são reservados aos casos que possuem componente edematoso proeminente, associado a efeito expansivo/compressivo e elevação de PIC, sendo utilizada dexametasona[1–3,7,25].

A terapia medicamentosa deve incluir ainda o uso de anticonvulsivantes, devido ao alto risco de crises epilépticas generalizadas e focais nesses pacientes[1–3,7,25].

Por fim, o tratamento neurocirúrgico envolve a aspiração do abscesso, sendo necessário que esse já tenha passado da fase de cerebrite e possua mais do que 3 cm para que o procedimento possa ser realizado[1–3,7,25]. A craniotomia com ressecção da lesão, também é uma opção cirúrgica, contudo geralmente é reservada para coleções que não tiveram resolução após a aspiração

estereotáxica[1–3,7,26].

## ESPONDILODISCITE E ABSCESSO ESPINHAL

Os processos infecciosos localizados nas vértebras e no espaço intervertebral recebem o nome de espondilodiscites[26,27], representando cerca de 1 a 7% dentre as infecções ósseas[26,28]. Localizadas principalmente nos seguimentos lombares, seguidos pela coluna torácica e menos comumente na região cervical, essas infecções podem se instalar após a manipulação cirúrgica, ou de maneira espontânea, por disseminação hematogênica ou por contiguidade[26,27]. Representam fatores de risco para as espondilodiscites espontâneas o sexo masculino, diabetes *mellitus*, indivíduos imunodeprimidos, doenças inflamatórias sistêmicas como a artrite reumatoide, doenças pulmonares e doença renal crônica em terapia de substituição renal[26,27].

Por sua vez, processos infecciosos da região medular podem se apresentar como uma coleção supurativa, o abscesso espinhal[29,30]. Os abscessos espinhais possuem alta morbidade, com incidência entre 0,2 a 2/100.000 internações hospitalares ao ano[30]. Eles podem se instalar no espaço epidural, subdural ou intramedular, e apresentam como fatores de risco a manipulação do espaço epidural, diabetes *mellitus*, alcoolismo, drogas de abuso, imunossupressão e idade avançada[26–30].

As espondilodiscites e abscessos espinhais geralmente têm como etiologia patógenos Gram-positivos, sendo o *Staphylococcus aureus* o mais frequente, podendo ainda ter origem em patógenos Gram-negativos, sendo a *Escherichia Coli* o mais prevalente nesse grupo, e menos frequentemente a *Salmonella sp.*, além do *Mycobacterium Tuberculosis*, causador do Mal de Pott[26–30].

A apresentação clínica das espondilodiscites pode ser inespecífica, gerando um atraso no diagnóstico e, como consequência, um pior desfecho para o paciente[27,30]. A sintomatologia geralmente compreende dor localizada, lombalgia, febre, sensibilidade local à palpação digital, limitação importante da amplitude de movimentos devido ao espasmo muscular, podendo evoluir com síndromes compressivas medulares e déficits neurológicos como paresias, plegias, alterações de sensibilidade e marcha, além de disfunções esfincterianas[27,30]. Em aproximadamente 50% dos casos há ausência de febre[30].

Em 33 a 65% dos casos é possível localizar um foco infeccioso concomitante fora da coluna vertebral, sendo os sítios mais comuns trato genito-urinário, partes moles e aparelho respiratório[27].

Os abscessos espinhais, se comportam como lesões expansivas gerando sintomas compressivos locais[1,25,30]. As síndromes medulares compressivas causadas por abscessos possuem geralmente evolução crônica e lenta, podendo apresentar em associação dor radicular e febre[25,30]. A instalação de quadro agudo de paresia, alterações sensitivas e esfincterianas é menos comum[30].

Na suspeita clínica de espondilodiscite e abscessos medulares é necessária uma avaliação laboratorial associada à neuroimagem[26–30].

Na avaliação laboratorial deve ser incluído hemograma, o qual demonstra leucocitose com neutrofilia, além de pesquisa de VHS e PCR[27,30]. A avaliação do VHS apresenta-se elevada ao diagnóstico em média em 95% dos casos, em séries retrospectivas estudadas, apresentando sua elevação anteriormente às repercussões radiográficas da doença, tendo importância ainda no acompanhamento do tratamento com antibioticoterapia, sendo o primeiro exame laboratorial a responder ao uso de antibióticos[27,30].

A identificação do patógeno deve ser realizada, e pode ser investigada através de cultura do sangue ou do local da infecção através de biópsia percutânea guiada por tomografia computadorizada[26–30]. A hemocultura é positiva na identificação do microrganismo em 82% dos casos[30].

Na avaliação por neuroimagem, o *gold standard* para diagnóstico é a ressonância magnética

com contraste paramagnético, apresentando 91% de sensibilidade para o diagnóstico, permitindo a delimitação da extensão do processo infeccioso e a diferenciação entre outras causas de lesões vertebrais degenerativas, inflamatórias e/ou tumorais[26–30].

Nas espondilodiscites, a RM demonstra tipicamente destruição dos platôs discais, com hipossinal em T1 e hipersinal em T2 nos corpos vertebrais acometidos[27].

O abscesso espinhal, na análise da RM, apresenta-se como uma lesão encapsulada, isointensa ou hipointensa na ponderação em T1, hiperintensa em T2, exercendo efeito de massa local, podendo estar localizada no espaço extra dural, epidural ou intramedular, com realce da cápsula após injeção de gadolínio[30].

O tratamento das espondilodiscites e abscessos espinhais compreende a antibioticoterapia prolongada com possível associação de abordagem neurocirúrgica[26–30].

O tratamento clínico isolado está reservado para os casos em que não haja déficits neurológicos e/ou instabilidade da coluna[27]. A terapia antimicrobiana deve ser orientada pela cultura, e pode ser realizada com uma cefalosporina de terceira geração associada a um agente antiestafilocócico e metronidazol, variando os esquemas entre 6 a 8 semanas, ou 10 semanas, se osteomielite associada[26,28,30].

A abordagem neurocirúrgica está indicada quando há envolvimento ósseo significante, déficit neurológico por compressão radicular e/ou medular, sepse com foco em abscesso que não responde à terapia antimicrobiana, dificuldade para se obter material para cultura e falha do tratamento clínico[26–30]. Os objetivos da terapêutica neurocirúrgica compreendem realizar o desbridamento de tecidos infectados, reestabelecer o fluxo sanguíneo adequado, drenar coleções, descomprimir a medula espinhal, além de, se necessário, restaurar a estabilidade da coluna vertebral[26–30].

A abertura e manipulação do saco dural deve ser evitada durante o ato cirúrgico para minimizar o risco de disseminação do processo infecioso para o espaço intradural[30].

## NEUROCISTICERCOSE

A neurocisticercose é uma infecção do SNC causada pela *Taenia solium,* e representa um importante problema de saúde pública, especialmente em regiões carentes de condições sanitárias[31–33].

No ciclo biológico da teníase-cisticercose, o ser humano apresenta-se como hospedeiro definitivo do parasita após ingerir carne suína contaminada, desenvolvendo a teníase, representada pela presença do parasita adulto alojado no trato gastrointestinal do paciente[31,32].

Contudo, acidentalmente, o indivíduo pode ingerir os ovos da *Taenia solium* através de água e/ou alimentos contaminados, tornando-se hospedeiro intermediário do parasita, desenvolvendo a cisticercose[32]. Os cisticercos podem se alojar em diversos órgãos, dentre eles globo ocular, musculatura estriada esquelética e no SNC, sendo a neurocisticercose a forma mais grave da doença, podendo gerar déficits neurológicos permanentes e até o óbito[31–33].

As manifestações clínicas da neurocisticercose são variadas e dependem da quantidade, subtipo, tamanho e estágio de desenvolvimento do cisticerco, além da resposta imune do indivíduo contra o parasita[31–35].

O sintoma mais prevalente da neurocisticercose são as crises epilépticas, presentes em 70 a 90% dos casos, sendo a infestação do SNC por esse parasita a principal causa de epilepsia e hidrocefalia em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento[33,35].

Inicialmente, em sua forma vesicular, o cisticerco, quando localizado no parênquima cerebral, deflagra uma cascata inflamatória local acumulando edema no tecido cerebral adjacente, gerando um foco epileptogênico, o qual pode

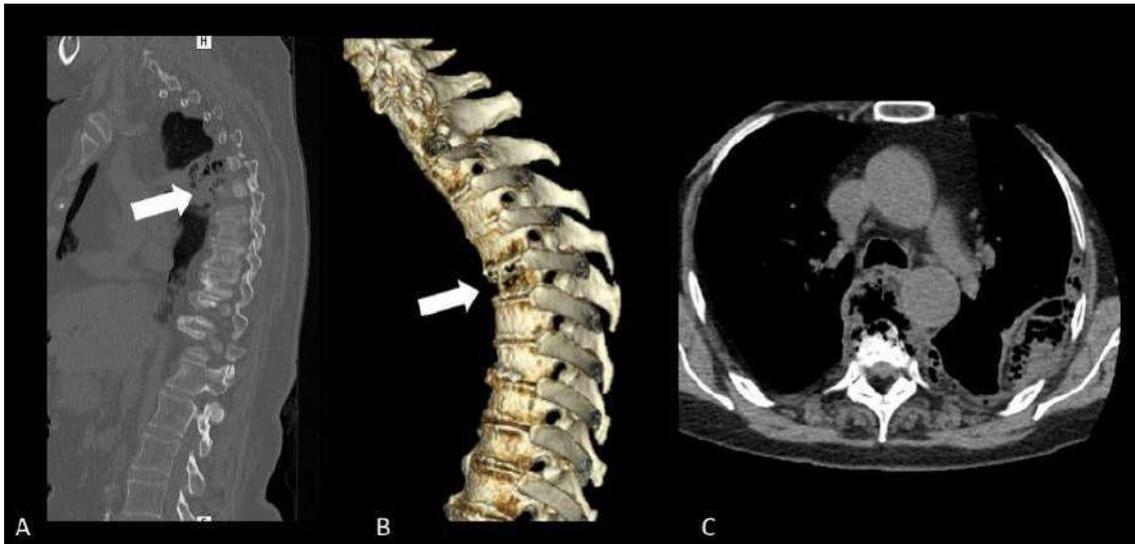



Figura 3 – Paciente com diagnóstico de abscesso vertebral por *Salmonella sp*. TC em corte sagital (A) e em reconstrução multidimensional (B) e corte coronal (C): coleção intratorácica, extrapleural, no aspecto posterolateral do hemitórax esquerdo, coleção paravertebral com gás em seu interior envolvendo o corpo vertebral de T4, T6 e principalmente T5, gás no interior do corpo vertebral de T5 e T4, bem como colapso do corpo vertebral de T5 (setas).

Fonte: Acervo pessoal da Dra. Danielle de Lara, 2021.

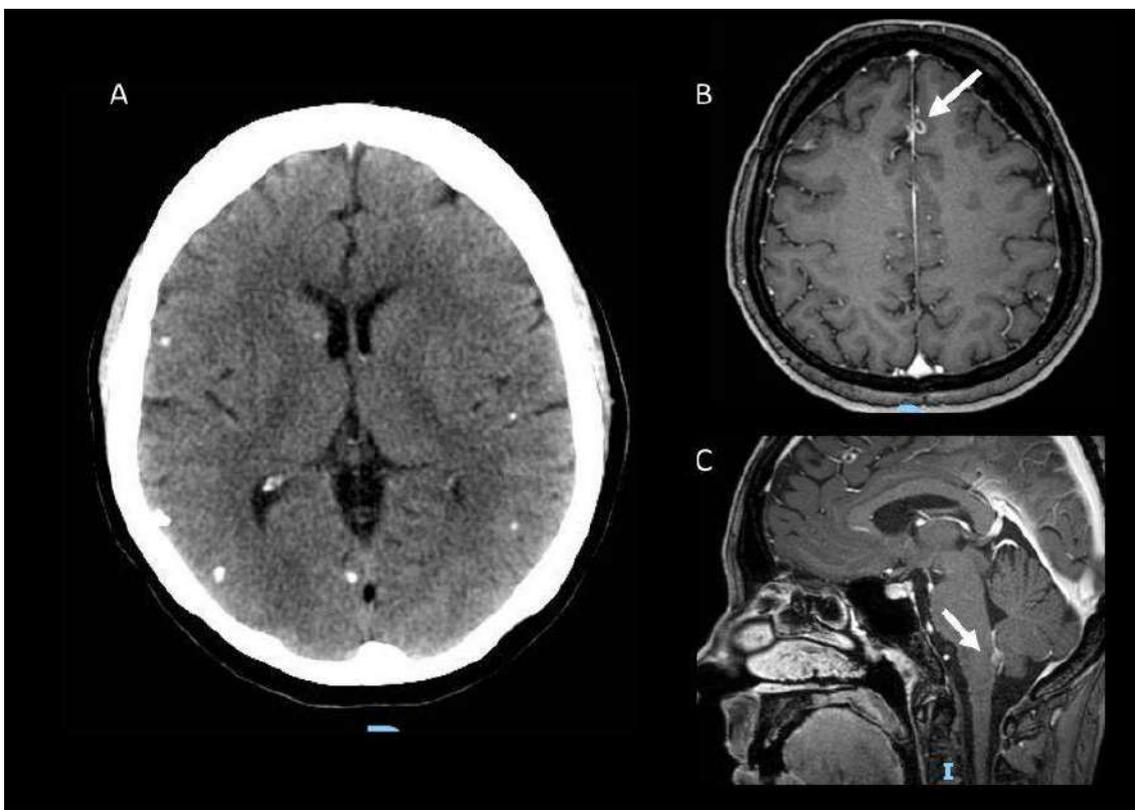



Figura 4 – (A) TC de crânio sem contraste: observa-se múltiplas lesões hiperdensas esparsas pelo parênquima cerebral, com implantação na junção cortiço-subcortical, sendo compatíveis com neurocisticercose em estágio de calcificação. Cortes axial (B) e sagital (C) de RM contrastada ponderada em T1 demonstram lesão focal (seta) adjacente à foice inter-hemisférica na face mesial do giro frontal superior E, apresentando realce anelar ao meio de contraste, e lesão de aspecto cístico (seta) localizada no interior do IV ventrículo adjacente à sua abertura mediana (Forame de Magendie).

Fonte: Acervo pessoal da Dra. Danielle de Lara, 2021.

permanecer presente mesmo após a degeneração e calcificação do cisticerco[31–33,35].

Pacientes com múltiplos cisticercos possuem pior prognóstico e podem desenvolver epilepsia de difícil controle[31]. Além disso, sugere-se uma correlação entre a neurocisticercose e o desenvolvimento de esclerose hipocampal, necessitando ainda de estudos futuros para confirmação da associação[35].

Por outro lado, o parasita pode se alojar no sistema ventricular, gerando uma alteração ou obstrução do fluxo liquórico, produzindo uma hidrocefalia obstrutiva, com clínica de hipertensão intracraniana presente em aproximadamente 12% dos pacientes[31–35]. Apesar da possibilidade de o cisticerco se alojar em qualquer região do sistema ventricular, o quarto ventrículo é a região mais acometida[31].

Por fim, o cisticerco pode ocupar o espaço subaracnoide, com maior tropismo pela fissura de Sylvius, podendo atingir grandes diâmetros gerando cistos gigante, os quais podem gerar sintomas compressivos como hidrocefalia, hipertensão intracraniana, hemiparesia, entre outros sinais neurológicos focais[31–34]. Nessa forma de neurocisticercose, a lesão apresenta um aspecto que remete a um cacho de uvas, sendo classificada como neurocisticercose racemosa[31].

O diagnóstico da neurocisticercose se baseia em estudos de neuroimagem, que localizam a lesão no SNC, associado a pesquisa de reação antígeno-anticorpo no líquor[32,33,35].

O padrão radiológico da lesão muda conforme o estágio de evolução do cisticerco[31–33]. A tomografia computadorizada apresenta maior sensibilidade na detecção de formas calcificadas, entretanto a RM apresenta maior resolução na visualização dos escolex e das lesões ventriculares[32].

O tratamento da neurocisticercose compreende a terapia sintomática, drogas antiparasitárias e intervenções neurocirúrgicas[27,31,35].

A terapia sintomática consiste no controle das crises epilépticas, fator importante para a qualidade de vida do paciente, sendo indicada terapia com anticonvulsivantes de primeira linha como a fenitoína ou carbamazepina[31,35]. Pacientes com importante componente edematoso podem se beneficiar do uso de corticoterapia oral[31].

Drogas antiparasitárias como o praziquantel ou o albendazol, são utilizadas para reduzir o número e tamanho dos cisticercos, consequentemente reduzindo o estresse ao parênquima cerebral[31–33]. Os pacientes que mais se beneficiam do uso de drogas antiparasitárias são os que apresentam lesões múltiplas, sem possibilidade de excisão neurocirúrgica[31,32]. Lesões extra-parenquimatosas não apresentam resposta satisfatória ao uso das drogas antiparasitárias[33].

A forma racemosa é uma das indicações de abordagem neurocirúrgica, sendo indicada a craniotomia com ressecção do cisto[33]. Outra clássica indicação de cirurgia é a presença de hidrocefalia obstrutiva e/ou hipertensão intracraniana. Nesses casos a depender da localização do cisticerco pode-se adotar abordagem através da craniotomia com ressecção da lesão ou da neurocirurgia endoscópica[31,33].

A intervenção neurocirúrgica também é indicada para controle de sintomas de hipertensão intracraniana e hidrocefalia, podendo ser adotadas técnicas como a colocação de válvulas de derivação ventrículo-peritoneal, ou a terceiroventriculostomia endoscópica[31–33].

## MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS A INFECÇÃO POR HIV

O vírus da imunodeficiência humana (HIV), responsável pela síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), se disseminou pelo mundo na década de 80 se tornando alvo de políticas públicas até os dias atuais[36]. No Brasil, estima-se que em torno de 593 mil pessoas vivem com HIV ou SIDA, sendo mais comum nos homens que nas mulheres[37].

A transmissão do HIV acontece através de relações sexuais, transmissão materno-infantil e agulhas contaminadas[10]. O SNC é o segundo local mais acometido pelo vírus com as manifestações neurológicas estando presentes em 40% a 70% dos pacientes com HIV. A infecção no SNC acontece através da ruptura da barreira hematoencefálica, o que propicia o desenvolvimento de complicações neurológicas[37].

No SNC, a microglia e os macrófagos são fundamentais para a replicação do HIV, assim como os astrócitos têm papel fundamental nas complicações neurológicas causadas pelo vírus, pois servem de reservatório viral e produtor de mediadores inflamatórios. Assim, o HIV pode comprometer o SNC tanto de forma indireta através da imunossupressão e doenças oportunistas quanto de maneira direita ocasionando manifestações como a neuropatia, mielopatia e encefalopatia pelo HIV[10,36,38].

Dentre as manifestações presentes no quadro clínico, demência e mielopatia podem estar presentes mesmo que não haja infecções oportunistas, auxiliando no diagnóstico de HIV. Além disso, a neuropatia é a patologia neurológica direta que está mais comumente associada ao vírus[10]. Alguns exemplos de outras manifestações neurológicas associadas à infecção pelo HIV se encontram na Tabela 1:

| |
|---|
| Pleocitose meníngea persistente ou recidivante, com ou sem sintomas meníngeos |
| Síndromes cerebrais focais e difusas |
| Demência estável ou progressiva, com ou sem sinais motores |
| Disfunção cognitiva leve, apenas com base nos critérios dos testes neuropsicológicos |
| Transtorno psiquiátrico orgânico |
| Síndromes cerebrovasculares |
| Ataxia cerebelar |

Tabela 1 – Algumas manifestações neurológicas associadas à infecção pelo HIV.

Fonte: Baseado em Louis *et al.*, 2018[10].

O diagnóstico baseia-se na história clínica, no exame neurológico e cognitivo, como também através da exclusão de outras causas por métodos de imagem e líquido cefalorraquidiano. Nos estágios iniciais, o paciente pode apresentar dificuldade de concentração, apatia e lentidão mental, sintomas que podem levar ao diagnóstico errôneo de depressão[37].

A evolução da demência ocorre em semanas e meses e seus critérios diagnósticos se fundamentam em déficit adquirido combinado de habilidades cognitivas e isso inclui as funções motoras, cognitivas e comportamentais do paciente[37].

O tratamento se sustenta na utilização de antirretroviral para todos os pacientes HIV, esses com contagem de CD4 ≤ 500 células/mm³. Entretanto, é necessário cuidado com os fármacos do "grupo D", pois esses podem causar neuropatia sensitiva, frequentemente dolorosa e de difícil diferenciação da neuropatia causada pelo HIV[10].

A neuropatia sensitiva é uma neuropatia axonal tóxica dose-dependente, sendo causada por certos nucleosídeos antirretrovirais. Os medicamentos do "grupo D" ou dideoxi-nucleosídeos são os maiores responsáveis pelo risco aumentado do efeito adverso. A neuropatia periférica vai ocorrer em pacientes com histórico prévio de quadro semelhante e que estejam no primeiro ano de tratamento. O mecanismo se dá por um efeito tóxico sinérgico quando dois dideoxi-nucleosídeos tenham sido utilizados juntamente[39].

Testes laboratoriais, incluindo a eletromiografia não são úteis para a distinção da neuropatia causada pelo HIV e a neuropatia causada pelos antirretrovirais, devendo o médico basear-se no quadro clínico para o diagnóstico. Dados na história do paciente como associação dos sintomas com uso da medicação, melhora dos sintomas após a suspensão ou redução da medicação ou período transitório de 2 a 4 semanas de estabilização ou piora dos sintomas, com seguida melhor após a suspensão da medicação podem ser úteis no diagnóstico médico[39].

## NEUROINFECÇÕES PRIÔNICAS

As neuroinfecções priônicas consistem em um conjunto de distúrbios neurodegenerativos causados por partículas proteináceas infecciosas chamadas *príons*, que mudam a conformação das proteínas, sendo a doença mais comum em seres humanos a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)[10,38].

O quadro clínico consiste na demência rapidamente progressiva, mioclonia e ataxia. Comum em pacientes na faixa etária de 40 a 80 anos, a apresentação da tríade supracitada deve ser objetivo de investigação para DCJ[10,38].

A demência é tipicamente cortical, havendo comprometimento da memória, concentração, linguagem, comportamento ou visão. Pode ocorrer também alterações psiquiátricas como alucinações e delírios. A ataxia frequentemente é cerebelar sendo mais comum o desequilíbrio da marcha que sinais apendiculares ou oculares[10,38].

O diagnóstico da DCJ e de outras doenças priônicas constitui-se na história e exame clínico do paciente. Sintomas neurológicos que ocorram sem uma causa explicável, seja ela metabólica, infecciosa ou inflamatória evidente, deve ser investigada para essa proteína. Apesar que a tríade é altamente suspeita para doença priônica, essa pode se manifestar de modo atípico, além de existir outros distúrbios com apresentação semelhante. Exames de imagem e laboratoriais podem auxiliar na confirmação da patologia[10,38].

Não existem medicamentes comprovados que possam modificar o quadro e o prognóstico da doença priônica já estabelecida. O tratamento consiste, então, em suporte em aspectos físicos como leitos hospitalares e cadeiras de rodas, suporte social, cuidados paliativos e algumas intervenções farmacológicas para tratamento das crises epilépticas ou mioclonia como a levetiracetam ou valproato.[10,38].

## REFERÊNCIAS


1. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Medicina Interna de Harrison. 20ª edição. McGraw-Hill; 2020. p. 1272.

2. Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery. 9ª edição. Thieme Medical Publishers; 2019. p. 1784.

3. Leal AG. Manual de Neurocirurgia: do diagnóstico ao tratamento. 1ª edição. Curitiba: CRV; 2019.

4. Sousa ÉGD, Orsini M, Freitas MR de, *et al*. Meningite aguda bacteriana na população infantojuvenil: principais agentes e métodos para diagnóstico - Uma revisão da literatura. Rev bras neurol. 2016;52(3):34–36.

5. Branco RG, Amoretti CF, Tasker RC. Doença meningocócica e meningite. J Pediatr. 2007;83(2):46–53.

6. Teixeira DC, Diniz LMO, Guimarães NS, Moreira HM de AS, Teixeira CC, Romanelli RM de C. Risk factors associated with the outcomes of pediatric bacterial meningitis: a systematic review. 2020;96(2):159–167.

7. Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mzziotta JC. Bradley's Neurology in Clinical Pratice. 6ª edição. Elsevier; 2012.

8. Siqueira MG. Tratado de Neurocirurgia. 1ª edição. Manole; 2015. p. 2398.

9. Costa BK da, Sato DK. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. J Pediatr. 2020;96:12–19.

10. Louis ED, Mayer SA, Rowland LP. Merritt - Tratado de Neurologia. 13ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018. p. 1428.

11. Silveira EC. Perfil das internações por encefalite viral no Brasil em 2018 por unidade da federação, sexo e faixa etária. Med (Ribeirão Preto). 2020;53(3):268–274.

12. Louis ED, Mayer SA, Rowland LP. Merritt - Tratado de Neurologia. 13ª edição. Guanabara Koogan; 2018. p. 1428.

13. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, *et al*. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: Consensus statement of the international encephalitis consortium. Clin Infect Dis. 2013;57(8):1114–1128.

14. Filho AMRDC, Moreira ASS. Meningites E Encefalites De Etiologia Viral. 2019;3:85–95.

15. Araújo AQ, Sc M. Aspectos clínicos das encefalites e meningites virais. Clínica Neurológica HC/FMUSP. 1996;15.

16. Simão C, Gomes AL. Encefalite Herpética : Diagnóstico e Terapêutica. 1996;26.

17. Lopes N, Nozawa C, Linhares REC. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. Rev Pan-Amazônica Saúde. 2014;5(3):55–64.

18. Lo DS, Borrero LC, Gilio A. Enteroviral encephalitis with neurological sequelae treated successfully with corticosteroids. Pediatrics. 2020;146:176-177.

19. Tiziotto G, Grande P, Grande P. Abscesso cerebral: relato de caso clínico. 2017;37–48.

20. Morais LT, Zanardi VDA, Faria AV. Magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis and etiological definition of brain bacterial abscesses. Arq Neuropsiquiatr. 2007;65(4):1144–1148.

21. Tuon FF, Russo R, Nicodemo AC. Brain abscess secondary to frontal osteomyelitis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2006;48(4):233–235.

22. Penido N de O, Chandrasekhar SS, Borin A, Maranhão AS de A, Gurgel Testa JR. Complications of otitis media - a potentially lethal problem still present. Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82(3):253–262.

23. Miura MS, Krumennauer RC, Lubianca Neto JF. Complicações intracranianas das otites médias crônicas supurativas em crianças. Rev Bras Otorrinolaringol. 2005;71(5):639–643.

24. Montessi J, Montessi FD, Almeida EP. Tratamento cirúrgico da bronquiectasia. Rev Pulmão RJ. 2014;23(3):33–36.

25. Haimes AB, Zimmerman RD, Morgello S, *et al*. MR imaging of brain abscesses. Am J Neuroradiol. 1989;10(2):279–291.

26. Velasco IT, Neto RAB, Souza HP, Marino LO, Marchini JFM, Alencar JCG. Medicina de Emergência: Abordagem Prática. 15ª edição. Manole; 2021.

27. Ozturk C, Tezer M, Mirzanli C, Bilen FE, Aydogan M, Hamzaoglu A. An uncommon cause of paraplegia: Salmonella spondylodiskitis. J Spinal Cord Med. 2006;29(3):234–236.

28. Vaz-Guimarães FA, Ramalho CO, Suriano ÍC, Zymberg ST, Cavalheiro S. Neuroendoscopic surgery for unilateral hydrocephalus due to inflammatory obstruction of the monro foramen. Arq Neuropsiquiatr. 2011;69(2):227–231.

29. Sebben AL, Graells XS, Benato ML, Del Santoro PG, Kulcheski ÁL. High cervical spine spondylodiscitis management and literature review. Rev Assoc Med Bras. 2017;63(1):18–20.

30. Brito JS, Ramalho D, Henriques R, Tirado A, Fernandes P. Cirurgia para tratamento de abcessos na espondilodiscite tuberculosa. Rev Port Ortop e Traumatol. 2018;26(2):114–126.

31. Pereira CU. Abscesso extradural da coluna vertebral – Revisão de literatura. Arq Bras Neurocir Brazilian Neurosurg. 2012;31(01):34–40.

32. Takayanagui OM. Neurocysticercosis. Arq Neuropsiquiatr. 2013;71(9 B):710–3.

33. Togoro SY, De Souza EM, Sato NS. Diagnóstico laboratorial da neurocisticercose: revisão e perspectivas. J Bras Patol e Med Lab. 2012;48(5):345–355.

34. Paiva ALC, Araujo JLV, Ferraz VR, *et al*. Tratamento cirúrgico da neurocisticercose. Estudo de coorte retrospectivo e um caso ilustrativo. Sao Paulo Med J. 2017;135(2):146–149.

35. Giraldo JC, Chala DM, Reinel Vásquez L, Zamora TÓ, Casas JC. Sintomatología asociada a neurocisticercosis en personas del área urbana y periurbana del municipio de Coyaima del departamento del Tolima y posibles variables asociadas. Rev Med. 2016;24(2):10–22.

36. Carpio A, Romo ML. The relationship between neurocysticercosis and epilepsy: An endless debate. Arq Neuropsiquiatr. 2014;72(5):383–390.

37. Silva AKBL da. Alterações no Sistema Nervoso Ocasionadas pelo HIV-Aids. 2018.

38. Christo PP. Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e Aids. Rev Assoc Med Bras. 2010;56(2):242–247.

39. Hauser SL, Josephson SA. Neurologia Clínica de Harrison. 3rd ed. AMGH; 2015. p. 704.

40. Silva CM da. Polineuropatia em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). VITTALLE - Rev Ciências da Saúde. 2011;23(1):57–66.

# PARTE 14
# DOENÇAS NEUROLÓGICAS DA INFÂNCIA

# CAPÍTULO 58

## SEMIOLOGIA NEUROLÓGICA PEDIÁTRICA

**Matheus Franco Andrade Oliveira**

**Juliana Silva de Almeida Magalhães**

### INTRODUÇÃO

A abordagem clínica da criança exige do médico habilidades adicionais para que se chegue ao diagnóstico: sensibilidade, maior atenção, paciência e criatividade. Nesse contexto, o exame neurológico infantil pode ser realmente desafiador. Muitas vezes, o informante é um terceiro, a mãe, o pai, a avó, que nem sempre saberá referir as informações mais importantes. Atrelado a isso, é comum que os pacientes sejam pouco colaborativos com o exame, ou incapazes de se comunicarem verbalmente, exigindo do médico uma atitude adaptativa, com abordagens variadas a cada caso. Entretanto, acima desses fatores, há um complicador especial à semiologia neurológica em pediatria: a cada etapa do desenvolvimento da criança, no interior do organismo, o seu sistema nervoso se altera, ao ponto de modificar totalmente o seu comportamento e o seu corpo. Aos poucos, a criança amadurece, passando a apresentar diferentes achados neurológicos e exigindo perspicácia por parte do examinador.

Discutiremos, neste capítulo, as etapas que constituem o exame neurológico em pediatria, bem como seus principais achados ao longo do desenvolvimento da criança. Informações que, somadas a uma anamnese minuciosa, certamente levarão ao diagnóstico.

### EXAME DO CRÂNIO

Consiste na observação de aspectos morfológicos e estruturais do crânio do paciente. Assim como os demais exames físicos, é dividido em etapas: perímetro cefálico, palpação, percussão e ausculta[1].

#### Perímetro cefálico

Medido com uma fita métrica bem esticada, passando pelas partes mais salientes dos ossos frontal (glabela) e occipital (occipício). É esperado que a circunferência média ao nascer seja de 34 cm em meninas e 35 cm em meninos. A partir daí, o crânio cresce 12 cm (2 cm por mês no primeiro trimestre; 1 cm por mês no 2 trimestre; e 0,5 cm por mês no 2º semestre), e os resultados sucessivos são marcados no gráfico[1].

A partir dessa análise, é possível aferir possíveis alterações no perímetro cefálico dessa criança. Medidas que se encontram abaixo de 2 desvios-padrão (DP) ou acima de 2 DP indicam fuga significativa do canal de crescimento do crânio, sendo um aumento chamado de macrocefalia e uma diminuição, microcefalia[1].

#### Palpação do crânio

Na palpação simétrica do crânio, nos primeiros anos de vida, é importante para analisar o crescimento, consistência e posicionamento dos ossos para a formação da caixa craniana[1].

Apesar do crânio estar bem ossificado desde o nascimento, o recém-nascido possui pequenas áreas moles, arredondadas ou elípticas nos parietais e ao longo da sutura sagital, principalmente em sua posição posterior, chamadas de *craniotabes*. Nessas regiões, o crânio deixa-se deprimir sob digitopressão e produz leves crepitações. Essas *craniotabes* fisiológicas desaparecem espontaneamente após os primeiros meses

de vida. No entanto, malformações podem causar *craniotabes adquiridas,* a exemplo do raquitismo. No extremo oposto, existem as craniossinostoses, que se caracterizam pelo fechamento precoce das fontanelas no recém-nascido, gerando cristas ósseas à palpação[1].

O tempo de fechamento fisiológico das fontanelas varia muito, podendo acontecer entre 6 e 18 meses de vida. O fechamento precoce é visto em crianças normais sem prejuízos, no entanto, atrasos no fechamento devem ser investigados[1].

### Percussão do crânio

A percussão digital do crânio pode ser útil em casos de hipertensão intracraniana com disjunção das suturas (ao nível dos temporais e parietais), provocando um som timpânico e levemente metálico chamado de sinal de Macewen ou sinal do pote rachado[1].

### Ausculta do crânio

Sempre deve ser realizada sob suspeita de malformações vasculares intracranianas. Utilizando a campânula do estetoscópio, o examinador posiciona a criança em posição ereta, e ausculta seis pontos padronizados: globos oculares, fossas temporais e regiões mastoideas ou retroauriculares[1].

A presença de sopros intracranianos espontâneos é comum em crianças, no entanto, sopros patológicos podem ser observados e se caracterizam por tonalidades mais graves e de maior intensidade[1].

## EXAME DO RECÉM-NASCIDO

Aqui, o exame neurológico tem algumas particularidades ao que é feito em crianças maiores. O exame neurológico do recém-nascido (RN) deve ser realizado em média 2h após a última mamada, de modo que a criança esteja sonolenta e sem agitação (mas não em sono profundo), para que atenda aos estímulos com mais calma. No decorrer do exame, o RN vai despertando gradativamente[1].

O examinador deve classificar o nível de consciência do RN, que aqui é conhecido por estado comportamental, em cada item do exame[1].

Os itens do exame são:

- habituação: definida como uma diminuição da resposta da criança a partir de estímulos repetitivos provocados pelo examinador[1];

- postura: inicialmente tira-se a roupa do bebê, deixando-o apenas com fralda. A postura deve ser avaliada em posição supina e o examinador deve registrar a postura predominante da criança, visto que ela pode se modificar ao longo do exame[1];

- tônus apendicular: durante o exame da postura, o examinador já deve atentar ao tônus apendicular. Essa avaliação ainda é composta por manobras de palpação dos diferentes grupos musculares, de movimentação e balanço passivo dos membros, tração de membros superiores e inferiores, rechaço, manobra do cachecol e de ângulo poplíteo[1];

- tônus axial: deve ser avaliado com a criança sentada. Sua cabeça penderá levemente para anterior. Em seguida, o examinador inclina a criança para trás, observando a ação e contração dos músculos do compartimento anterior do pescoço. Adiante, tracionar ao mesmo tempo os membros superiores, observando a postura de reação da cabeça e flexão dos cotovelos. Ainda, suspender verticalmente a criança pelas axilas, observando sua postura e movimentação[1]; e

- movimento normal e anormal: nesse item, o examinador deve deixar a criança em decúbito ventral e observar a movimentação da cabeça. Adiante, deve-se estender os membros superiores posteriormente em relação ao tronco. A criança, em resposta, deve trazê-los, flexionando-os[1].

Em decúbito dorsal, observar a movimentação natural da criança, registrando a presença de

possíveis tremores, caracterizando quanto à localização, frequência, amplitude e velocidade. Por fim, registrar possível presença de reação de *Startle,* e pesquisar presença de movimentos ou posturas anormais[1].

- reflexos: avalia-se os reflexos do recém-nascido da mesma maneira que se avalia adultos ou crianças mais velhas. O foco é verificar a presença de assimetrias. Pesquisar reflexos: bicipital, tricipital, patelar, aquileu e o cutâneo-plantar[1]; e

- reações transitórias: examinado com a pesquisa das reações de sucção, voracidade, preensão palmar e plantar, marcha e Moro[1].

## REFLEXOS E REAÇÕES PRIMITIVAS

A avaliação do desenvolvimento dos reflexos primitivos e reações transitórias permite que seja constatada a integridade do sistema nervoso central (SNC), de acordo com uma expectativa relacionada à idade cronológica da criança. Esses reflexos e reações são fisiológicos e devem estar presentes em todos os recém-nascidos a termo, desaparecendo após os primeiros meses de vida. A ausência de reflexos primitivos e/ou reações transitórias no início da vida ou sua permanência tardia sugere alterações patológicas a serem investigadas[2].

Os reflexos podem ser divididos em profundos, miotáticos ou osteotendinosos e superficiais ou exteroceptivos[1].

Os principais reflexos profundos a serem avaliados incluem reflexos bicipital, tricipital, patelar e aquileu[1].

Nos reflexos superficiais, as contrações musculares não ocorrem em consequência de estiramento muscular, sendo subordinadas a estímulos promovidos pelo examinador sobre a pele ou mucosas. Os principais reflexos analisados dentro dessa classe são: reflexos cutâneo-abdominais, que incluem a avaliação dos ramos abdominais superiores, médios e inferiores, e reflexo cutâneo-plantar[1].

Existe uma série de reações transitórias que podem ser encontradas, no exame neurológico de recém-nascidos e lactentes, as quais representam imaturidade do SNC, dentre elas algumas fazem parte do exame clínico habitual[1]:

- reação de Moro: aparece entre 28 e 32 semanas de gestação, estando presente em todos os recém-nascidos de termo e devendo desaparecer até o sexto mês de vida. Observam-se movimentos de extensão e abdução dos membros superiores com abertura das mãos e, em seguida, de adução e flexão dos membros superiores. Esses movimentos costumam ser acompanhados de choro audível. A criança deve ser colocada em posição supina sobre superfície e, a seguir, a cabeça deve ser levantada com suporte suficiente para levantar o corpo da criança do colchão, a cabeça deve então ser liberada subitamente e com cuidado, possibilitando um rápido movimento de queda. Em seguida, a cabeça deve novamente ser apoiada pelo examinador[2] ;

- reação de sucção: ao tocar os lábios do recém-nascido são produzidos vigorosos movimentos de sucção. Essa reação deve desaparecer por volta do sexto mês de vida[1];

- reação tônico-cervical assimétrica (reação de Magnus – de Kleijn/do esgrimista): é obtida pela rotação da cabeça da criança para um dos lados, enquanto mantém-se a região dorsal apoiada completamente no leito. Espera-se extensão dos membros superior e inferior no mesmo lado para o qual a face foi rodada, e flexão dos membros contralaterais. Deve persistir no máximo até o terceiro mês de vida[1]; e

- reação de preensão palmar e plantar: são deflagradas pela preensão das palmas e plantas. A reação de preensão palmar surge aproximadamente na 28ª semana de gestação e deve desaparecer a partir do sexto mês de vida, já a reação de preen-

são plantar desaparece por volta dos 12 meses de idade[2] .

## TROFISMO, FUNÇÕES NEUROVEGETATIVAS E SINAIS MENINGORRADICULARES

As alterações das funções neurovegetativas e distúrbios tróficos são comuns em lesões do SNC ou periférico. Na anamnese, é preciso interrogar sobre a presença de distúrbios vasomotores das extremidades, hipotensão postural, modificações da salivação e transpiração, alterações do controle esfincteriano, priapismo, disfunção erétil e incontinência urinária e fecal[1,4].

A inspeção busca verificar o estado nutricional, a presença de deformidades osteoarticulares, o ritmo respiratório, o aspecto da pele e anexos e o trofismo muscular[4].

Ademais, é pertinente uma investigação urológica do sistema nervoso autônomo, especialmente em pacientes já acometidos por lesões na medula espinhal. Será feita uma palpação e percussão abdominal, para detecção de distensão da vesícula, seguida da averiguação dos esfíncteres[1].

Para avaliação do controle esfincteriano, é importante analisar os reflexos bulbocavernoso e anal. O primeiro consiste na contração do músculo bulbocavernoso, sentida colocando-se um dedo no períneo, atrás da bolsa escrotal, quando se percute ou pressiona a glande. Já o segundo consiste na contração do esfíncter anal externo em resposta à estimulação cutânea da região perianal[4].

Algumas síndromes, como a síndrome de Claude Bernard-Horner (miose, semiptose e enoftalmia) e o reflexo fotomotor, são avaliadas durante o exame dos nervos cranianos[4].

### Sinais meningorradiculares

A pesquisa desses sinais é de extrema importância quando a criança apresenta febre ou sintomas neurológicos que levam à suspeita clínica de meningite ou hemorragia subaracnoidea, por exemplo. Nos lactentes, esses sinais podem estar ausentes, e o que pode ser mais preditivo é o abaulamento de fontanela[1,3]. Salvo essa exceção, os sinais pesquisados na criança são os mesmos pesquisados no adulto, sendo eles:

- rigidez de nuca: resistência a movimentação passiva de flexão do pescoço[3];
- sinal de Brudzinski: flexão espontânea das pernas quando é realizado movimento passivo de flexão do pescoço[3];
- sinal de Kernig: com a criança em decúbito dorsal, ao realizar a flexão da coxa sobre a bacia em um ângulo reto e, a seguir, a extensão da perna sobre a coxa, encontra-se uma resistência a essa extensão e o paciente refere dor lombar. Pode haver ainda flexão da perna contralateral, o que representa o sinal da perna contralateral de Brudzinski [1,3]; e
- sinal de Lasègue: em decúbito dorsal e perna estendida, ao realizar a elevação da perna, a criança refere dor no território do nervo isquiático [3].

## MOTRICIDADE

O exame de motricidade na neuropediatria pode ser dividido em 5 observações: equilíbrio estático, marcha, força, tônus e coordenação[1].

- equilíbrio estático: inicialmente, deve-se priorizar no paciente a posição de ortostase; contudo, caso não seja possível, pode-se optar pela posição de sedestação ou de decúbito dorsal, buscando, primeiramente, alguma anormalidade na postura. Em seguida, o médico deverá ficar ao lado do indivíduo, de forma que este último esteja com olhos abertos e membros inferiores justapostos, sendo que, em casos anormais, o paciente apresentará dificuldade para realizar tal comando, seja pela busca de apoio, por um aumento da distância da base de sustentação ou até

por oscilações corpóreas. Além disso, o paciente deverá fazer a prova ou teste de Romberg, solicitado apenas para crianças acima de 4 anos, que é uma etapa do exame neurológico a qual avalia as colunas dorsais da medula espinal e busca possíveis alterações no equilíbrio estático do indivíduo. Para isso, deve-se solicitar ao paciente que se fechem os olhos na mesma posição anterior, de modo que, qualquer tendência a queda, indica um sinal de Romberg positivo, confirmando uma alteração no equilíbrio estático do paciente[1];

- marcha: em primeiro lugar, deve-se começar essa etapa do exame de motricidade observando o andar espontâneo da criança ao entrar na sala de consulta. Em seguida, avalia-se a corrida da criança descalça. Pode ser feito de forma descontraída jogando um brinquedo e pedindo que a criança busque. Nesta etapa, deve-se estar atento a qualquer anormalidade ou dificuldade, seja por balanço dos membros superiores, alargamento de base ou imperfeição nos passos. Ademais, existe a possibilidade da realização da marcha em *tandem*, acima dos 5 anos. A criança caminha colocando o calcanhar em contato com os dedos do pé contralateral, de forma que qualquer dificuldade para realizá-la indica um distúrbio no equilíbrio[1];

- força: a avaliação da força deve ter tanto a topografia quanto a sua intensidade como parâmetros para o exame. Primeiramente, se observam os movimentos da criança. Para isso, analisamos os movimentos espontâneos e, se necessário, solicitamos a realização de comandos mais específicos. Em seguida, são utilizadas as manobras de contraposição, nas quais o examinador usará de sua força física para aplicar uma resistência, e o paciente terá que vencê-la. Na sequência, realizam-se as provas deficitárias, que são utilizadas em crianças muito pequenas e não cooperativas, apesar de serem utilizadas também em crianças mais velhas quando o déficit de força é leve. Por fim, existe um sistema de gradação da força muscular, segundo os critérios do *Medical Research Council*;

- tônus: pode ser avaliado por meio de inspeção, palpação e movimentação passiva de um segmento corporal[1]. Por meio da palpação, é possível perceber a consistência do músculo. O método mais utilizado para realizar o diagnóstico consiste na realização da movimentação passiva, em que o examinador movimentará os segmentos corpóreos, com o intuito de observar o grau de resistência passiva e o balanço passivo dos segmentos distais do membro[1];

- coordenação: é testada solicitando ao paciente que incline o corpo para frente, para os lados e para trás, verificando as correlações apropriadas. Em relação à coordenação apendicular, pode ser avaliada em crianças pequenas por meio da observação da manipulação de brinquedos[1]. Caso a criança se mostre cooperativa, o examinador pode realizar as provas específicas:

  - prova *índex*-nariz: solicitar ao paciente para tocar a ponta do nariz com o dedo, mantendo o braço abduzido, em ângulo reto com o tronco. Para aumento de sensibilidade, o teste deve ser realizado com o paciente de olhos fechados. Caso haja erros de direção e medida, indicam uma possível lesão cerebelar[1];

  - prova calcanhar-joelho: paciente em decúbito dorsal, solicita-se que ele coloque o calcanhar sobre o joelho oposto, caso ocorra algum erro, é indicativo para ataxia[1]; e

  - prova das marionetes: paciente sentado e com os antebraços semifletidos e com as palmas repousando sobre as coxas, pede-se que ele realize movimentos alternantes rápidos de pronação e supinação do antebraço. A incapacidade de realizá-los é denominada disdiadocinesia[1].

## SENSIBILIDADE

Esse exame é bastante dependente da cooperação do paciente, o que o torna especialmente complicado de ser realizado em crianças pequenas[1]. Ele também é subjetivo e busca constatar queixas específicas ou encontrar distúrbios da sensibilidade associados à condição do paciente[1]. Sua realização é dispensável quando não houver a presença de reclamações ou sinais de alteração da sensibilidade[1].

O ideal é que o paciente esteja de olhos fechados e despido durante o exame[1].

- sensibilidade superficial: a sensibilidade superficial avaliada se refere ao tato, à dor e, em alguns casos, à temperatura[5]. A pesquisa é feita em diferentes áreas do corpo do paciente, de proximal para distal, sempre comparando as respostas entre si e com o hemicorpo contralateral[1,5]. Uma vez identificada uma área de sensibilidade alterada, segue-se a pesquisa de seu centro para fora, delimitando mais precisamente a extensão do acometimento [5];

- sensibilidade tátil: percebida por receptores de Ruffini e Meissner, e é pesquisada com o auxílio de um pequeno tufo de algodão seco, uma gaze ou um pincel.[1, 2] Procura-se não utilizar o dedo, a fim de evitar estímulo pressórico e comprometer a acurácia da resposta do paciente ao exame[5];

- sensibilidade dolorosa: o estímulo aos nociceptores pode ser realizado utilizando-se uma espátula de madeira partida diagonalmente ou um monofilamento, visto que não se deve provocar lesões nos pacientes[1,5]. É imprescindível o descarte do material utilizado ao fim do exame [5];

- sensibilidade térmica: para pesquisar a sensibilidade térmica, desencadeadas por termoceptores, é necessário um tubo de ensaio contendo água quente (40 a 45ºC) e outro com água fria (não abaixo de 15ºC)[1,5]. As indicações de temperatura feitas visam evitar o estimulo acidental de nociceptores[5]. É bom manter em mente que o corpo humano consegue distinguir temperaturas com um mínimo de 2ºC de diferença, sendo essa a resposta fisiológica esperada ao fim do exame[1, 5];

- palestesia ou sensibilidade vibratória: a pesquisa da palestesia ou sensibilidade vibratória é feita aplicando-se vibração no paciente, a fim de estimular os corpúsculos de Pacini, o que deve ser feito na direção distal-proximal, começando pelo local onde acredita-se não estar acometido[1,5]. Para esse exame, necessita-se de um diapasão, preferencialmente de 128 Hz, o qual deve ser colocado sobre as eminências ósseas (como maléolos e apófise estiloide da ulna)[1,5]. O exame de sensibilidade deve sempre ser comparativo, portanto, o limiar de percepção do paciente deve ser comparado entre os hemicorpos para avaliar a simetria[1, 5] . Pode, também, ser comparado com o limiar de percepção do próprio examinador ou de outro indivíduo hígido[5]; e

- propriocepção consciente: a pesquisa da artrestesia, propriocepção consciente ou sensibilidade cineticopostural é feita solicitando ao paciente que, de olhos fechados, indique a posição final de um segmento movido passivamente pelo examinador, o que ativa receptores proprioceptivos, como fusos musculares[1, 5]. Esse exame é feito em direção distal-proximal, começando-se pelo lado do corpo que o paciente refere não estar alterado, e não necessita do uso de ferramentas ou materiais específicos [5]. É importante que a movimentação do segmento para cima e para baixo seja feita segurando-se nas bordas laterais, para que o paciente não perceba a movimentação pela pressão dos dedos do examinador [5].

Alterações na palestesia e artrestesia indicam acometimento nas vias proprioceptivas, sendo importante pesquisar a presença de polirradiculoneuropatias [5].

As pesquisas de pressão e tato protopático não são usadas rotineiramente na procura de déficits

sensitivos, por não fornecerem informações seguras da delimitação destes[5].

## NERVOS CRANIANOS

Embora fundamental, o exame dos nervos cranianos (NC) é uma tarefa difícil, visto que as vias responsáveis pela conexão dos NC entre o tronco encefálico e o córtex cerebral ainda estão em fase de desenvolvimento[6].

- nervo olfatório: avaliado na presença de queixa. Essa verificação é feita utilizando-se estímulos, como café, cravo ou canela, em cada narina separadamente. Estímulos irritativos estimulariam as terminações sensitivas do nervo trigêmeo, e não do olfatório[1];

- nervo óptico: avalia-se a acuidade visual, campo visual e fundoscopia. Para acuidade visual, em crianças alfabetizadas, utiliza-se a tabela de Snellen e o cartão de Rosenbaum. No caso de crianças não alfabetizadas, utiliza-se o teste do "E", em que a criança deve informar pra qual lado estão as "pernas" do "E". Em relação aos lactentes, na prática, observa-se a fixação ocular e a reação à luz. Em relação aos campos visuais, utiliza-se a mesma técnica empregada nos adultos (confrontação visual) para crianças maiores. A fundoscopia avalia principalmente o aspecto geral da retina, da mácula lútea e dos discos ópticos[1];

- nervos cranianos oculomotor, troclear e abducente: são avaliados através da motricidade ocular extrínseca por meio da análise dos movimentos oculares. A orientação à luz está presente a partir de 34 semanas de gestação. No período do pós-termo, o bebê acompanha a luz em sentido horizontal e, até o 3º mês, no sentido vertical e em círculo[6];

- nervo trigêmeo: observa-se a reatividade do bebê, testando a sensibilidade da face através de um algodão (estímulo tátil), ou doloroso, com um leve toque por uma espátula de madeira[6]. A função motora da mandíbula é analisada pedindo ao paciente para apertar com força os dentes[1];

- nervo facial: observa-se a mímica facial do bebê, principalmente quando chora, sorri ou está em repouso. Um sinal de comprometimento desse NC é se o bebê não fecha completamente as pálpebras enquanto dorme. A função gustativa, presente precocemente, pode ser analisada com sal ou açúcar. A função lacrimal com choro pode ser observada até 10 dias após o nascimento[6];

- nervo vestibulococlear: no final do primeiro mês de vida o bebê já consegue perceber sons, como um chocalho. A função vestibular é testada deslocando a cabeça da criança para um lado, havendo desvio dos olhos para o lado oposto[6];

- nervos glossofaríngeo e vago: são analisados em conjunto, responsáveis pela inervação da laringe e faringe[1]. A função motora desses nervos, a gustação e os reflexos de vômito são avaliados através da deglutição, palato, voz e mobilidade[1];

- nervo acessório: é analisado através da inspeção e palpação dos músculos esternocleidomastoideo (contralateral à rotação da cabeça) e trapézio (elevação e contração dos ombros), observando-se simetria no tono e trofismo[1,6]; e

- nervo hipoglosso: deve ser observada a posição da língua em repouso na boca e após exteriorização. Na lesão unilateral, há desvio da língua para o lado ipsilateral quando exteriorizada, e ao lado contralateral quando no interior da boca[1].

## MARCOS DO DESENVOLVIMENTO

O processo de desenvolvimento é dinâmico. Através do contato com o ambiente, com o corpo, e com a interação humana, há o desenvolvimento de diversas habilidades, como a capacidade afetiva,

cognitiva, o raciocínio, a linguagem, o pensamento e a autoestima[7].

Essas habilidades são acompanhadas por meio das consultas periódicas, que têm como objetivo reconhecer alterações passíveis de modificações para intervir o quanto antes [8] (Quadro 1).

Além disso, devemos sempre levar em consideração a opinião dos pais ou cuidadores e das escolas/creches ao avaliar o desenvolvimento da criança, pois possuem maior contato com elas. Além disso, diversos fatores extrínsecos podem interferir na consulta, como sono, irritabilidade e fome, os quais irão comprometer a sua avaliação pontual.

As técnicas para avaliar o desenvolvimento são importantes para estimar o grau de desenvolvimento neurológico, identificando se é compatível com a idade cronológica ou se há atraso no desenvolvimento [9].

## CONCLUSÃO

É fundamental reconhecer os achados normais do exame neurológico da criança, a fim de desenvolver um olhar crítico diante das manifestações patológicas. Além disso, a sistematização da abordagem por fases do desenvolvimento direciona o raciocínio clínico para as hipóteses diagnósticas mais prevalentes em cada faixa etária. O exame, por si só, pode ser motivo de grande incômodo para a criança, por esse motivo é proveitoso manter a criança no colo sempre que possível e reservar para o final do exame os testes mais desconfortáveis.

## REFERÊNCIAS


1. Rodrigues MM, Vilanova LCP. Tratado de Neurologia Infantil. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2016.

2. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Pediatria do Comportamento e Desenvolvimento. Caderneta de Saúde da Criança Instrumento e Promoção do Desenvolvimento: como avaliar e intervir em crianças. Guia Prático de Atualização; 2017.

3. Campbell W W. DeJong. O exame neurológico. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2014.

4. Nitrini R. Bacheschi LA. A neurologia que todo médico deve saber. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2003.

5. Mutarelli EG. Propedêutica neurológica: do sintoma ao diagnóstico. 2ª ed. São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos; 2014.

6. Funayama CAR. Exame neurológico em crianças. Medicina (Ribeirão Preto). 1996;29(1):32-43.

7. Craidy CM, Kaercher GE. Educação Infantil: Pra que te quero? Porto Alegre: Artmed; 2001. p. 13-22.

8. Ministério da Saúde. Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento. Cadernos de Atenção Básica. Brasília. 2012. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_crianca_crescimento_desenvolvimento.pdf.

9. Sociedade Brasileira de Pediatria. Documento Científico: Consenso Do Departamento Científico de Pediatria Ambulatorial da Sociedade Brasileira de Pediatria. Rio de Janeiro; 2004. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/img/documentos/doc_pediatria_ambulatorial.pdf.

| Idade | Motor | Social | Linguagem |
|---|---|---|---|
| < 1 mês | Rotaciona a cabeça<br>Membros fletidos<br>Preensão reflexa | Preferência visual pela face humana | Choro por fome ou desconforto |
| 2 meses | Suspensão moderada da cabeça | Sorriso social incipiente | Vocalizações (“a”, “e”, “u”) |
| 4 meses | Sustento cefálico completo<br>Preensão voluntária das mãos<br>Pernas estendidas<br>Direciona o olhar para um objeto ou som | Sorriso social Antecipa a chegada do alimento<br>Pode chorar à separação dos pais | Lalação<br>Ri alto |
| 6 meses | Postura simétrica<br>Senta-se com apoio | Discrimina estranhos | Balbucia (“ah-oh-oh-uh) |
| 9 meses | Senta-se sem apoio<br>Engatinha | Acena adeus<br>Bate palmas | Fala “mama” e “papa”<br>Imita sons |
| 12 meses | Anda com apoio | Solta objeto quando solicitado | Fala quatro palavras |
| 15 meses | Anda sem apoio<br>Arrasta-se para subir em objetos | Obedece a ordens simples | Pode falar nomes de objetos de difícil pronúncia |
| 18 meses | Ao correr, movimenta o corpo em bloco | Come sozinha<br>Controle dos esfíncteres durante o dia | Fala dez palavras |
| 2 anos | Corre com desenvoltura<br>Sobe em escadas com apoio | Ajuda no vestir<br>Come parte sozinho e derrama | Começa a formar frases<br>Fala o próprio nome |
| 5 anos | | Veste-se e despe-se<br>Pergunta sobre o significado de palavras<br>Interage bem com crianças<br>Controle esfincteriano consolidado | Forma frases longas<br>Ampliação de habilidades cognitivas |

Quadro 1: Marcos do desenvolvimento.

Fonte: Adaptado de Rodrigues *et al.*, 2017[1]; e Brasil, 2012[8].

# CAPÍTULO 59

## HIDROCEFALIA NA INFÂNCIA

**Tatiana Protzenko**

**Antônio Bellas**

### INTRODUÇÃO

Hidrocefalia é uma condição comum no que se refere à neurocirurgia pediátrica. Apesar disso, pode ser muitas vezes heterogênea em sua natureza e complexa quanto à patogênese. Como consequência, existem múltiplas definições e sistemas de classificação na literatura, que podem por muitas vezes confundir o neurocirurgião e o pediatra. Neste capítulo, faremos uma revisão sobre hidrocefalia na infância, com foco nas formas congênitas e adquiridas no primeiro ano de vida e discutiremos a patogênese, apresentação clínica e as diversas formas de tratamento.

### DEFININDO A HIDROCEFALIA

Embora uma definição precisa seja controversa, hidrocefalia geralmente se refere a uma distensão ativa do sistema ventricular, ocasionada por passagem inadequada de líquido cefalorraquidiano entre o seu ponto de produção nos ventrículos cerebrais até seu ponto de absorção na circulação sistêmica[1].

Implícita nesta definição existe a noção de hidrocefalia como um processo progressivo, mesmo que este mecanismo seja lento. Já o aumento ventricular não progressivo, como observado nos cenários de atrofia, injúrias cerebrais ou em determinadas malformações do sistema nervoso central (SNC), seria excluído desta definição de hidrocefalia e não faz parte do escopo deste capítulo.

### EPIDEMIOLOGIA

A hidrocefalia é a doença mais comum tratada por neurocirurgiões pediátricos e responde por aproximadamente 2 bilhões de gastos com saúde nos Estados Unidos[1]. A prevalência de hidrocefalia infantil é de aproximadamente 1 caso a cada 1000 nascimentos[2], mas pode ser maior em países em desenvolvimento. Somente na África Subsaariana, os novos casos de hidrocefalia infantil podem exceder 200.000 por ano, principalmente devido a infecção neonatal[3].

### FISIOPATOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO

Existem 3 conceitos tradicionais sobre a fisiologia do líquido cefalorraquidiano: (a) a produção de LCR acontece ativamente no plexo coroide; (b) o fluxo de LCR é unidirecional a partir dos ventrículos laterais → forame de Monro → III ventrículo → aqueduto de Sylvius → forames de Luschka e Magendie → espaço subaracnoide; e (c) A absorção de LCR ocorre de forma passiva nas granulações aracnoides. Considerando este modelo, não é difícil de imaginar que um desequilíbrio entre a produção, circulação e/ou absorção de LCR levaria a um óbvio acúmulo de LCR, gerando hidrocefalia. Isso explicaria quase todas as etiologias da hidrocefalia como, por exemplo, a hiperprodução de LCR nos papilomas de plexo coroide, a obstrução do fluxo liquórico nos tumores cerebrais ou o déficit absortivo nas infecções neonatais e hemorragias. Dandy *et al.*[4] utilizaram este modelo para classificar a hidrocefalia em comunicante e não comunicante, dependendo da comunicação entre os ventrículos e o espaço subaracnoide lombar.

Rekate *et al.*[5] já propõem que, com exceção dos tumores que acometem o plexo coroide, todas as hidrocefalias teriam um componente obstrutivo entre o seu ponto de produção e o ponto de absorção. Sendo assim, hidrocefalia causada por papiloma do plexo coroide seria o modelo de hidrocefalia comunicante verdadeira.

Entretanto, este modelo clássico vem sendo questionado na literatura recente. De acordo com uma nova hipótese, LCR não seria produzido principalmente pelo plexo coroide. Ao contrário disso, fluiria dentro do sistema liquórico como resultado do equilíbrio entre as forças hidrostática e osmótica entre os capilares, volume liquórico e o volume de fluido intersticial[6].

Isto significa que existem outros mecanismos fisiopatogênicos para explicar a hidrocefalia (Figura 1). Quando observamos publicações sobre anatomia patológica, a gliose é um achado constante na hidrocefalia e seria capaz de modificar dramaticamente as propriedades mecânicas do tecido cerebral tornando-o mais rígido[7]. Outro mecanismo a ser melhor compreendido é a relação entre os astrócitos e os canais de aquaporinas. Hoje sabemos que aquaporina 1 tem papel na produção liquórica e aquaporina 4 seria a responsável pelo fluxo liquórico para fora do tecido cerebral[8]. Estudos *in vivo* também demonstraram claramente o papel do sistema glinfático, com importante absorção liquórica descrita nos tecidos adjacentes ao nervo olfatório.

Com esses novos modelos de hidrocefalia, possivelmente a melhor classificação seria descrição em forma congênita ou adquirida. Quando existir uma condição extrínseca responsável pela hidrocefalia está caracterizada a hidrocefalia adquirida, como por exemplo nos casos de hemorragia da prematuridade.

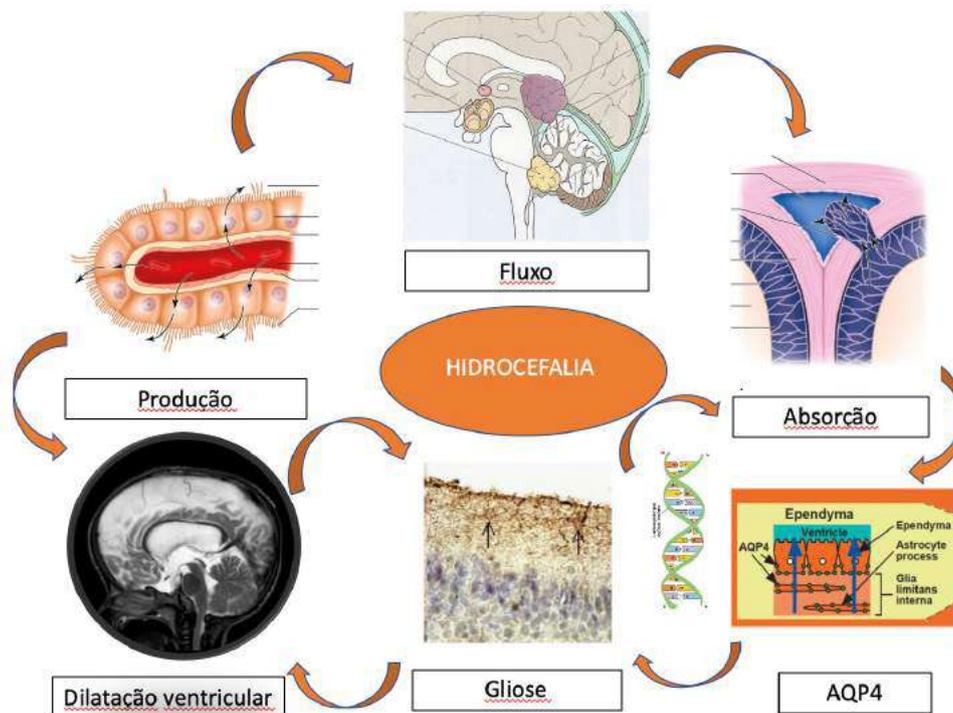



Figura 1: Fisiopatogênese da hidrocefalia e a correlação entre o modelo clássico e o novo modelo hidrodinâmico.

Fonte: Os autores, 2022.

## ETIOLOGIA

Independente do modelo utilizado para definir a hidrocefalia, podemos classificar em formas adquiridas ou congênitas.

## FORMAS ADQUIRIDAS

A causa mais comum de hidrocefalia adquirida é a hemorragia intracraniana, mais frequentemente relacionada à prematuridade. Outra importante causa se relaciona à neoplasia ou infecções, usualmente meningite bacteriana. Nestas situações, pode existir ambiguidade em relação à causa da hidrocefalia. Isso porque a hemorragia intraventricular pode causar dilatação ventricular progressiva mesmo na ausência de evidências clínicas de sangramento. Em uma série de 28 autopsias em fetos de gestações interrompidas por hidrocefalia, 4 apresentavam sinais de hemorragia críptica, com aqueduto sem alterações estruturais[9]. Desta forma, algumas hidrocefalias aparentemente idiopáticas podem acontecer devido a hemorragia intraventricular pré-natal não diagnosticada[2].

Em paralelo, a infecção intrauterina pré-natal não reconhecida também pode causar hidrocefalia. Infecções intrauterinas por enterovírus, coriomeningite linfocítica, citomegalovírus (CMV) e toxoplasmose têm sido associadas à hidrocefalia, porém sua frequência é subestimada. Um estudo-piloto recente descreve que crianças com hidrocefalia apresentavam mais resultados sorológicos indicativos de infecção por CMV ou toxoplasmose do que crianças sem hidrocefalia[10]. Esses resultados sugerem que alguns casos de hidrocefalia identificadas como idiopáticas, eram na verdade causadas por infecções virais não diagnosticadas. Atualmente, soma-se ao grupo TORCH, a infecção pelo Zika vírus, que demonstrou importante tropismo pelo SNC podendo gerar hidrocefalia[11].

## FORMAS CONGÊNITAS

### Mutação L1CAM

Hidrocefalia ligada ao X associada à estenose do aqueduto de Sylvius é a forma hereditária mais comum de hidrocefalia, responsável por até 10% das hidrocefalias idiopáticas isoladas no sexo masculino[12]. Mutações no gene L1CAM são a principal causa genética de estenose de aqueduto. Isto porque o produto do gene L1CAM é uma molécula de reconhecimento neural que tem papel fundamental no processo de migração neuronal. Quando mutada, dá origem a inúmeras alterações estruturais que podem obstruir o fluxo liquórico e elas acontecem mais frequentemente no aqueduto. A mutação, também, pode estar associada à anomalia no corpo caloso, hipoplasia ou aplasia do trato corticoespinhal e polegares em adução. Desta forma, o teste para a mutação L1CAM deve ser fortemente considerado em meninos com hidrocefalia idiopática e com história familiar ou polegares em adução[12].

### Defeitos do tubo neural

A hidrocefalia é observada na maior parte das crianças com MMC e associada à malformação de Chiari do tipo II (mCh II). McLone e Knepper descrevem a mCh II como uma consequência do escape liquórico através do defeito espinhal; levando à incapacidade de manter a distensão do sistema ventricular, gerando uma fossa posterior pequena, incapaz de acomodar suas estruturas[13].

Os fatores que podem causar hidrocefalia em associação a MCh II foram sintetizados por Milhorat (1972), Rekate (1991) e por Dias e McLone (1993), que seriam[13]:

- posição dos orifícios de saída do IV ventrículo: orifícios de Luschka e Magendie encontram-se no nível do canal cervical, dificultando ou impedindo a drenagem liquórica;
- herniação das estruturas da fossa posterior no canal cervical: como o conteúdo da fossa posterior encontra-se insinuado

e comprimido na porção superior do canal cervical, mesmo que o LCR consiga sair pelos orifícios do IV ventrículo e circular pelo espaço subaracnoide espinhal, o fluxo em direção à convexidade seria impedido por este bloqueio;

- estenose secundária do aqueduto cerebral: na MCh II, a tenda do cerebelo é verticalizada e a incisura tentorial incompetente, permitindo a herniação do verme superior entre os lobos occipitais. A consequente aglomeração de estruturas no ápice da fossa posterior pode levar à compressão do aqueduto cerebral; e
- distúrbios na absorção de LCR: compressão e obstrução do fluxo venoso da fossa posterior poderiam levar à dificuldade de absorção liquórica.

A hidrocefalia relacionada à MMC pode estar presente ao nascimento (25%) ou se desenvolver subsequentemente, após a correção cirúrgica da lesão.

Além dessas causas, existem genes que atuam na polaridade celular planar que se associam aos defeitos do tubo neural como Fuzzy, VANGL1, CELSR1[14-16]. Ao mesmo tempo, outros genes que influenciam a polaridade celular podem estar relacionados à hidrocefalia sem defeitos do tubo neural, como CELSR2 e MPDZ[17]. Desta forma, não seria improvável existir uma relação entre genes de polaridade celular, defeitos do tubo neural e hidrocefalia. Mas essa relação ainda precisa ser demonstrada e, portanto, a hidrocefalia relacionada aos defeitos do tubo neural permanece na literatura como causa estrutural da malformação de Chiari do tipo II.

## Cistos de aracnoide intracranianos

Cistos de aracnoide intracranianos são causas reconhecidas de hidrocefalia. Cistos pequenos e simples foram atribuídos a um aprisionamento de LCR dentro das meninges, o que poderia ser um acidente de desenvolvimento. Como os cistos aracnoides simples são vistos em aproximadamente 15% dos indivíduos com síndrome de deleção 22q13.3, esse diagnóstico deve ser considerado em qualquer pessoa em que a gravidade do atraso no desenvolvimento pareça desproporcional ao grau de hidrocefalia.

A base genética das malformações císticas complexas é reconhecida há muito tempo. Várias síndromes com fenótipos sobrepostos são caracterizadas por malformações cerebrais císticas complexas que podem causar hidrocefalia progressiva[18]. Mutações em CC2D2A, que causam as síndromes de Joubert e Meckel, foram recentemente encontradas associadas ao aumento ventricular[19].

## FGFR associada

As síndromes de craniossinostose podem estar associadas à hidrocefalia progressiva. Nessas condições, mutações nos genes do receptor do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR) causam alterações na base do crânio, levando à estenose dos forames jugulares com hipertensão venosa; hipoplasia de fossa posterior, causando bloqueio das vias de saída liquóricas pela presença da malformação de Chiari I; e estenose do forame magno, gerando modificações no gradiente cranioespinhal[20]. Curiosamente, a hidrocefalia também pode acompanhar as displasias esqueléticas associadas ao FGFR, provavelmente refletindo os mesmos mecanismos subjacentes. Entretanto, a classificação em forma congênita é limitada, pois apesar da mutação genética apresentada, a hidrocefalia parece ser consequência das alterações estruturais apresentadas.

## RASopatias

As mutações da via RAS estão associadas à síndrome de Noonan e neurofibromatose do tipo I (NF1). A hidrocefalia pode se associar a essas condições por um mecanismo multifatorial: mutação genética e efeitos compressivos, caracterizados pela malformação de Chiari I na síndrome de Noonan e hamartomas obstrutivos na NF1[21,22].

## VACTERL-H

A associação de características VACTERL (defeitos vertebrais, atresia anal, defeitos cardíacos, fístula traqueo-esofágica, anomalias renais e anomalias dos membros) com hidrocefalia foi relatada pela primeira vez em 1984[23], e posteriormente foi designada síndrome VACTERL-H. Pode estar associada ou não à herança ligada ao X e é uma forma de hidrocefalia congênita.

## Complexo Dand-Walker

A hidrocefalia se desenvolve em mais de 80% dos pacientes com malformação de Dandy-Walker (MDW), principalmente nos primeiros 3 meses de vida[24]. A hipótese inicial de atresia dos forames do Luschka e Magendie como fator essencial na patogênese foi questionada por duas observações: os forames são ocasionalmente patentes e a hidrocefalia é frequentemente (mais de 80%) ausente ao nascimento. Além disso, atresia em um ou mais forames é frequente no cérebro normal. A partir daí, na MDW, os forames de saída do quarto ventrículo podem estar patentes, completamente bloqueados ou parcialmente obstruídos.

O comprometimento do fluxo do LCR também pode ser distal às saídas do quarto ventrículo: uma aracnoidite basal pode causar cisterna magna, cisternas perimedulares ou bloqueio incisural. Esses achados podem ser atribuídos a um processo inflamatório ou ao desenvolvimento anormal do espaço subaracnoideo como parte da malformação[25].

A estenose de aqueduto pode ser importante, mas provavelmente um fator patogênico superestimado. De fato, na malformação típica de Dandy-Walker (tipo A de Barkovich), a regra é ter o aqueduto patente com comunicação livre entre terceiro e quarto ventrículo. A estenose do aqueduto foi relatada principalmente na era pré-TC e pré-RM. Quando a estenose do aqueduto de Sylvius está presente, pode ser consequência de defeito de desenvolvimento ou pode ser secundário à herniação do vérmis ou cisto através da borda livre do tentório[25].

| | Causas |
|---|---|
| **Hidrocefalia Adquirida** | |
| **- Inflamatória** | |
| Infecção ou hemorragia ventricular/ subaracnoide | Aracnoidite |
| **- Neoplasias** | |
| Tumores do parênquima cerebral | Efeito de massa |
| Tumores da medula espinhal | Alteração da composição liquórica |
| Disseminação tumoral | Infiltração leptomeníngea |
| **- Vascular** | |
| Malformações vasculares | Obstrução ventricular/ Hipertensão venosa – aneurisma da veia de Galeno |
| Distúrbios da função venosa | Trombose de seio venoso |
| **Hidrocefalia congênita ou do desenvolvimento** | |
| Estenose de aqueduto congênita | Obstrução do III ventrículo – mutação L1CAM |
| Defeitos do tubo neural | Malformação de Chiari II – obstrução das vias de saída liquóricas |
| Malformações da fossa posterior | Complexo Dandy-Walker |
| Cistos do desenvolvimento | Efeito de massa |
| Síndromes associadas | VACTERL-H / FGFR associadas / RASopatias (Considerar mecanismo multifatorial em FGFR e RASopatias) |

Tabela 1: Causas de hidrocefalia adquirida e hidrocefalia congênita ou do desenvolvimento.

Fonte: Os autores, 2021.

## QUADRO CLÍNICO

A sintomatologia da hidrocefalia é relacionada à idade. Em recém-nascidos e lactentes, devido à distensibilidade do crânio determinada pelas suturas cranianas ainda patentes, a macrocrania é o sinal mais evidente. Isso determina ainda atraso dos marcos do desenvolvimento, principalmente pelo controle inadequado da cabeça. Progressivamente, a fontanela anterior se torna mais abaulada, as veias

do escalpe ingurgitadas e o sinal de Parinaud (sinal do sol poente – Figura 2) ocorre por compressão do núcleo do III nervo craniano no mesencéfalo.

Em crianças mais velhas, com a fontanela fechada, os sinais clínicos são mais semelhantes aos da população adulta, principalmente quando os pacientes conseguem se expressar de forma adequada. Nestes casos, cefaleia, vômitos, sonolência, letargia, diplopia e turvação visual podem acontecer. O déficit de aprendizado pode se manifestar na pré-adolescência, não sendo rara a descoberta de "hidrocefalia compensada" em casos de estenose de aqueduto.

Endocrinopatias e puberdade precoce também podem acompanhar o quadro clínico.

Figura 2: Sinal de Parinaud.

Fonte: Os autores, 2021.

## DIAGNÓSTICO

Quando se trata de Neurocirurgia Pediátrica, o diagnóstico da criança com hidrocefalia congênita pode ser realizado ainda na vida fetal. Ultrassonografia pré-natal pode identificar ventriculomegalia fetal, às vezes tão precoce quanto 18 a 20 semanas de gestação. A detecção muitas vezes leva a mais estudos, incluindo a ressonância magnética fetal, sorologias TORCH (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes *simplex*) ou amniocentese. Em casos conhecidos de portadoras maternas de mutação L1CAM, amniocentese pode ser oferecida para diagnóstico pré-natal de hidrocefalia ligada ao X.

No pós-natal, uma criança com fontanela aberta pode ser rastreada para ventriculomegalia por ultrassonografia. Nesses casos, continua sendo o exame de escolha por ser de fácil acesso e não há exposição à sedação ou radiação. Além disso, medidas indiretas de hipertensão intracraniana podem ser percebidas através do índice ventricular e do índice de resistência das artérias cerebrais. Desta forma, a ultrassonografia associada ao exame clínico com medida do perímetro cefálico pode ser suficiente para decidir tratar a hidrocefalia.

Estudo de ressonância magnética é normalmente indicado para elucidar melhor a anatomia e etiologia. O estudo de fluxo liquórico, nas sequências CISS ou FIESTA na ressonância magnética, pode fornecer informações específicas do paciente, alterações na hidrodinâmica do LCR e, particularmente nos casos onde um local de obstrução é questionável, esse método pode ajudar a tomada de decisão cirúrgica e a avaliação da eficácia do tratamento[26].

## CONDUTA

Uma vez diagnosticada a hidrocefalia, o tratamento deve ser prontamente instituído a fim de diminuir os riscos de hipertensão intracraniana e déficits do desenvolvimento neuropsicomotor.

Historicamente, o tratamento da hidrocefalia foi baseado no modelo de fluxo da fisiologia do LCR detalhado anteriormente. Desta forma, na década de 50, o advento das derivações ventrículo-peritoneais (DVP) modificou a historia natural da doença e reduziu substancialmente a mortalidade destes pacientes[27]. Setenta anos após a sua introdução, a derivação ventricular continua a ser o tratamento padrão. O tipo mais comum de derivação é a de pressão fixa

diferencial – o dispositivo abre quando a pressão através da válvula excede um determinado limite e fecha quando a pressão cai abaixo desse nível. Atualmente, existem mecanismos mais modernos de controle da drenagem, com dispositivos anti-sifão ou reguladores do fluxo liquórico, a fim de evitar a hiperdrenagem. Em 2000, um estudo randomizado comparou válvulas de pressão diferencial com duas novas válvulas (Orbis Sigma ® e Delta®) e não demonstrou diferença entre elas em relação ao tempo para a primeira disfunção[28].

Em crianças com menos de 1 ano de idade, principalmente antes dos 6 meses, a derivação ventrículo-peritoneal é o tratamento de escolha. Segundo protocolo sugerido por Choux *et al.*[29], com o intuito de evitar infecções e aumentar a sobrevida dos dispositivos, as cirurgias devem ser realizadas no primeiro horário do dia, com número reduzido de pessoas no bloco cirúrgico e colocando-se em prática o protocolo *no-touch* evita-se o contato excessivo ao dispositivo, com troca de luvas entre a fase do acesso cirúrgico e a fase de inserção da DVP, assim como troca de material (mesa de instrumental para acesso e para inserção do *shunt* separados).

Apesar de todos esses cuidados, sabemos que os dispositivos de drenagem se associam a um número de falhas bastante significativo. A taxa de falha geral é de 40% em um ano após a inserção e 50% em dois anos[30]. A falha ocorre por muitas razões (obstrução proximal, obstrução distal, desconexões, infecções e falha na absorção peritoneal) e geralmente requer reoperação, aumentando a morbidade. O pior cenário se instala quando o peritônio não é mais capaz de absorver o volume liquórico drenado pela DVP. Neste caso, deve haver modificação do sítio de implantação do cateter distal, sendo este na maior parte das vezes atrial. A Figura 3 mostra outras soluções alternativas: videolaparoscopia para retirada de bridas, derivação ventrículo-sinusal e derivação ventrículo-biliar.

Neste contexto de alta morbidade relacionada aos *shunts*, a terceiroventriculostomia endoscópica (TVE) surge como um tratamento promissor. A TVE cria uma saída no assoalho do terceiro ventrículo. Isso permite que o LCR escape para a cisterna pré-pontina, que pode circular no espaço subaracnoideo extracerebral e ser absorvido no seio sagital superior. O paciente ideal para este procedimento é a criança mais velha que tem obstrução ao nível do aqueduto de Sylvius causando alargamento dos ventrículos laterais e terceiro, mas não o quarto ventrículo, e que não tenha necessitado de DVP previamente[31].

A ventriculostomia é realizada através de um endoscópio, que permite visualização da anatomia intraventricular. O endoscópio é inserido no ponto de Kocher, através do manto cerebral para a região lateral ventrículo. O forame de Monro é identificado e o endoscópio é direcionado através do forame para o terceiro ventrículo. O assoalho do terceiro ventrículo é inspecionado, e o orifício é feito anteriormente aos corpos mamilares e posterior ao recesso infundibular, ou seja, no tuber cinéreo (Figura 4A ). Se a anatomia não for claramente identificável, o endoscópio é removido e uma DVP é inserida em seu lugar. É importante ressaltar que os ventrículos não diminuem de tamanho na medida em que diminuem quando instalada uma DVP, e determinar a função da TVE pode ser difícil. A ressonância magnética mostra um fluxo através do assoalho do terceiro ventrículo, e estudos de fluxo de LCR na ressonância magnética também demonstram patência (Figura 4B). A TVE foi tentada em muitos outros tipos de hidrocefalia, mas parece menos bem-sucedida na pós-hemorrágica e hidrocefalia pós-meningite. Além disso, os resultados têm sido ruins em lactentes com menos de seis meses de idade. Isso não significa que a TVE não possa ser realizada nestes pacientes, mas é necessário o estudo da anatomia individual e a avaliação do risco em caso de falha do procedimento.

Independente do tipo de tratamento escolhido, os pacientes com DVP ou submetidos a TVE necessitam de acompanhamento regular ao longo da vida com neurocirurgião pediátrico. Assim como os pacientes que têm derivações são dependentes de função de derivação adequada para o resto de

suas vidas, na TVE os pacientes são dependentes da abertura no assoalho do terceiro ventrículo para o resto de suas vidas. Assim, é um erro pensar na TVE como “curados da hidrocefalia”. Pelo contrário, o fechamento da ventriculostomia pode ser muito mais agudo do que a disfunção de DVP.

## REFERÊNCIAS


1. Simon TD, Riva-Cambrin J, Srivastava R, *et al.* Hospital care for children with hydrocephalus in the United States: utilization, charges, comorbidities, and deaths. J Neurosurg Pediatr. 2008;1(2):131-137.

2. Tully HM, Dobyns WB. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. Eur J Med Genet. 2014;57(8):359-368.

3. Warf BC, Alkire BC, Bhai S, *et al.* Costs and benefits of neurosurgical intervention for infant hydrocephalus in sub-Saharan Africa. J Neurosurg Pediatr. 2011;8(5):509-521.

4. Dandy WE, Blackfan KD. An experimental, clinical and pathological study: Part 1.—Experimental Studies. Am J Dis Child. 1914;VIII(6):406-482.

5. Rekate HL. The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. Cerebrospinal Fluid Res. 2008;5:2.

6. Bulat M, Klarica M. Recent insights into a new hydrodynamics of the cerebrospinal fluid. Brain Res Rev. 2011;65(2):99-112.

7. Miller JM, McAllister II JP. Reduction of astrogliosis and microgliosis by cerebrospinal fluid shunting in experimental hydrocephalus. Fluids Barriers CNS. 2007;4(1):5.

8. Verkman AS, Tradtrantip L, Smith AJ, Yao X. Aquaporin Water Channels and Hydrocephalus. Pediatr Neurosurg. 2017;52(6):409-416.

9. Lategan B, Chodirker BN, Del Bigio MR. Fetal hydrocephalus caused by cryptic intraventricular hemorrhage. Brain Pathol. 2010 Mar;20(2):391-398.

10. Simeone RM, Rasmussen SA, Mei JV, *et al.* A pilot study using residual newborn dried blood spots to assess the potential role of cytomegalovirus and Toxoplasma gondii in the etiology of congenital hydrocephalus. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2013;97(7):431-436.

11. Jucá E, Pessoa A, Ribeiro E, *et al.* Hydrocephalus associated to congenital Zika syndrome: does shunting improve clinical features? Childs Nerv Syst. 2018;34(1):101-106.

12. Stumpel C, Vos YJ. L1 Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, *et al*, eds. GeneReviews. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993.

13. McLone DG, Knepper PA. The cause of Chiari II malformation: a unified theory. Pediatr Neurosci. 1989;15(1):1-12.

14. Bartsch O, Kirmes I, Thiede A, *et al.* Novel VANGL1 Gene Mutations in 144 Slovakian, Romanian and German Patients with Neural Tube Defects. Mol Syndromol. 2012;3(2):76-81.

15. Allache R, De Marco P, Merello E, Capra V, Kibar Z. Role of the planar cell polarity gene CELSR1 in neural tube defects and caudal agenesis. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2012;94(3):176-181.

16. Seo JH, Zilber Y, Babayeva S, *et al.* Mutations in the planar cell polarity gene, Fuzzy, are associated with neural tube defects in humans. Hum Mol Genet. 2011;20(22):4324-4333.

17. Al-Dosari MS, Al-Owain M, Tulbah M, *et al.* Mutation in MPDZ causes severe congenital hydrocephalus. J Med Genet. 2013;50(1):54-58.

18. Doherty D, Chudley AE, Coghlan G, *et al.* GPSM2 mutations cause the brain malformations and hearing loss in Chudley-McCullough syndrome. Am J Hum Genet. 2012;90(6):1088-1093.

19. Bachmann-Gagescu R, Ishak GE, Dempsey JC, *et al.* Genotype–phenotype correlation in *CC2D2A* -related Joubert syndrome reveals an association with ventriculomegaly and seizures. J Med Genet. 2012;49(2):126–137.

20. Coll G, El Ouadih Y, Abed Rabbo F, Jecko V, Sakka L, Di Rocco F. Hydrocephalus and Chiari malformation pathophysiology in FGFR2-related faciocraniosynostosis: A review. Neurochirurgie. 2019;65(5):264-268.

21. Still M, Miller P, Dodd W, Moor R, Lucke-Wold B, Porche K, Foote K. Chiari I malformation and Noonan’s syndrome: Shared manifestations of RASopathy. J Clin Images Med Case Rep. 2021;2(5):1334.

22. Nix JS, Blakeley J, Rodriguez FJ. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1. Acta Neuropathol. 2020 Apr;139(4):625–41.

23. Briard ML, le Merrer M, Plauchu H, Dodinval P, Lambotte C, Moraine C, *et al.* [Association of VACTERL and hydrocephalus: a new familial entity]. Ann Genet. 1984;27(4):220–3.

24. Hirsch J-F, Pierre-Kahn A, Renier D, Sainte-Rose C, Hoppe-Hirsch E. The Dandy-Walker malformation: A review of 40 cases. Journal of Neurosurgery. 1984 Sep;61(3):515–22.

25. Spennato P, Mirone G, Nastro A, Buonocore MC, Ruggiero C, Trischitta V, *et al.* Hydrocephalus in Dandy–Walker malformation. Childs Nerv Syst. 2011 Oct;27(10):1665–81.

26. Quencer RM. Intracranial CSF flow in pediatric hydrocephalus: evaluation with cine-MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 1992 Apr;13(2):601–8.

27. McLone DG. Treatment of myelomeningocele: arguments against selection. Clin Neurosurg. 1986;33:359–70.

28. Kestle J, Drake J, Milner R, Sainte-Rose C, Cinalli G, Boop F, *et al.* Long-Term Follow-Up Data from the Shunt Design Trial. Pediatr Neurosurg. 2000;33(5):230–6.

Figura 3: Derivações alternativas: DVP. **A, B**. realizada por videolaparoscopia; **C, D**. derivação ventrículo-sinusal; e **E, F**. derivação ventrículo-biliar.

Fonte: Os autores, 2021.

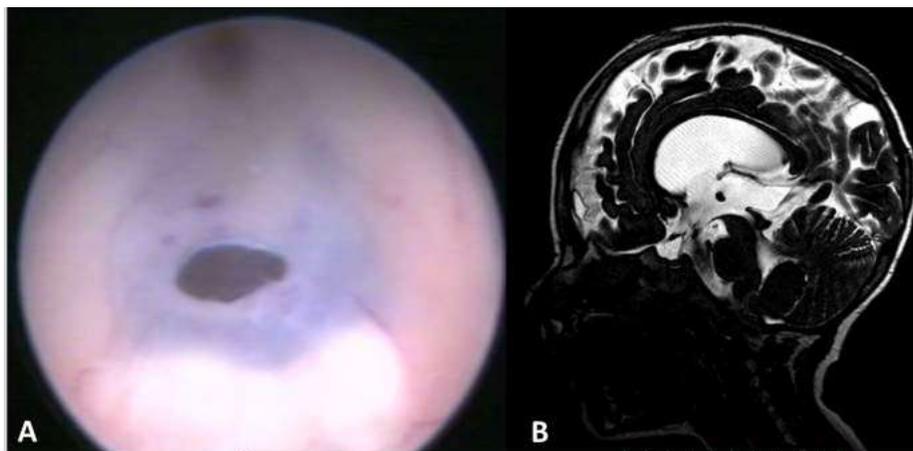



Figura 4: **A**. Visualização do túber cinéreo durante terceiroventriculostomia endoscópica. **B**. Ressonância magnética com estudo de fluxo liquórico pós-operatória demonstrando fluxo na cisterna pré-pontina.

Fonte: Os autores, 2021.

29. Choux M, Genitori L, Lang D, Lena G. Shunt implantation: reducing the incidence of shunt infection. Journal of Neurosurgery. 1992 Dec;77(6):875–80.

30. Drake JM, Kestle JRW, Milner R, Cinalli G, Boop F, Piatt J, *et al*. Randomized Trial of Cerebrospinal Fluid Shunt Valve Design in Pediatric Hydrocephalus. Neurosurgery. 1998 Aug;43(2):294–303.

31. Kulkarni AV, Riva-Cambrin J, Browd SR. Use of the ETV Success Score to explain the variation in reported endoscopic third ventriculostomy success rates among published case series of childhood hydrocephalus: Clinical article. PED. 2011 Feb;7(2):143–6.

# CAPÍTULO 60

## PARALISIA CEREBRAL INFANTIL

**Simone Amorim**

**Juliana Barbosa Goulardins**

**Juliana Cristina Fernandes Bilhar**

### INTRODUÇÃO

Inicialmente descrita em 1861 pelo cirurgião ortopédico Willian Little como uma condição motora, ligada a algum tipo de lesão cerebral, a paralisia cerebral (PC), desde então, vem sendo exaustivamente estudada. Sua definição e classificação sofreram mudanças ao longo dos anos, e ainda é, na atualidade, bem controversa. Em 1958, um grupo liderado pelos neurologistas M. Keith e P. Polani a definiu como uma persistente, mas não imutável, desordem do movimento e postura, percebida nos primeiros anos de vida, devido a uma desordem não progressiva do cérebro, que interfere no desenvolvimento. Em 1964, foi proposta, por Bax *et al.*, uma definição mais curta: uma desordem do movimento e postura, devido a um defeito ou lesão de um cérebro imaturo[1].

Em 2005, Bax *et al.* propuseram uma nova definição, reconhecendo que o déficit motor está frequentemente acompanhado por outros sinais e sintomas: "*paralisia cerebral designa um grupo de desordens do desenvolvimento do movimento e postura, causando limitação na atividade, que são atribuídas a distúrbios não progressivos, que ocorrem no desenvolvimento fetal ou no cérebro imaturo. As desordens motoras da paralisia cerebral são frequentemente acompanhadas por distúrbios da sensibilidade, cognição, comunicação, percepção e/ou comportamento, e/ou por epilepsia*" [2].

Em centros onde existem programas de monitoramento de crianças com paralisia cerebral, como Reino Unido, Europa e Austrália, são aceitos como critérios de inclusão quaisquer definições, desde que contemplem cinco elementos chaves: 1) PC é um grupo heterogêneo de desordens; 2) é permanente, mas não imutável; 3) envolve distúrbio do movimento, postura e função motora; 4) ocorre devido a uma lesão não progressiva; 5) a lesão afeta um cérebro imaturo. No entanto, até o momento, não há consenso na literatura sobre a definição de idade mínima e/ou máxima para que ocorra a paralisia cerebral[3].

O termo paralisia cerebral ainda suscita muitas dúvidas e indagações, por abranger uma condição de grande heterogeneidade clínica/etiológica. Fahey *et al.*, pontuaram que o termo paralisia cerebral unifica uma desordem do neurodesenvolvimento[4]. E, em 2017, Rosenbaun P, ainda nos instigava a pensar: "o que é paralisia cerebral?" [5].

### EPIDEMIOLOGIA

A unificação da definição da síndrome de paralisia cerebral tem por objetivo a correta identificação dos casos, uma maior acurácia na coleta dos dados epidemiológicos e o desenvolvimento de políticas públicas que visem atender, de forma adequada, essa população. Oskoi *et al.*, em 2013, em um estudo de metanálise, encontraram uma prevalência de 2,11 por 1.000 nascidos vivos em países desenvolvidos. Essa prevalência tem se mantido estável, ao longo dos anos[6].

Em recente artigo de revisão, Abimbola Michael-Asalu *et al.*, 2019[7], pontuaram os principais e numerosos fatores de risco para o desenvolvimento da paralisia cerebral:

- fatores de risco maternos: como idade abaixo de 20 anos e acima de 34 anos, baixo nível socioeducacional, múltiplas gravidezes, nuliparidade, entre outros;

- fatores de risco antenatal: fertilização *in vitro*, muito às custas de gemelaridade e baixo peso ao nascimento; crescimento intrauterino retardado (CIUR) e infecção intrauterina de etiologia viral ou bacteriana;

- fatores de risco perinatal: parto prematuro (abaixo de 37 semanas de gestação), aspiração meconial, encefalopatia hipóxico isquêmica, infarto isquêmico perinatal e crises convulsivas neonatais; e

- fatores de risco pós-natal: estes são menos frequentes e correspondem a menos de 10% dos casos de PC. Os mais comuns são traumatismo cranioencefálico, semiafogamento e infecção do sistema nervoso central.

O aumento da prevalência da PC é inversamente proporcional ao peso do nascimento e ao número de semanas gestacionais. Alguns fatores têm contribuído para o seu aumento em pré-termos, tais como: o aumento na sobrevida de recém-nascido pré-termo, maior número de gravidezes múltiplas, que invariavelmente evoluem para partos prematuros, crescimento intrauterino retardado, corioaminionite e outras inflamações fetais[8].

Recém-nascidos de termo representam 50 a 65% das crianças com PC e, geralmente, são mais gravemente acometidos que os pré-termos. A incidência de PC no termo é da ordem 1-1,7/1.000 nascidos vivos. Anormalidades placentárias, parto cesáreo de urgência, baixo peso ao nascimento, aspiração meconial, asfixia neonatal, convulsões neonatais, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia (*Kernicterus*) e infecções neonatais são os principais fatores de risco para PC em neonato de termo[9].

## PREVENÇÃO

Trabalhos mais recentes têm demonstrado que o risco de PC pode ser reduzido em até 30% nas crianças prematuras, se medidas de prevenção forem adotadas no seu devido tempo. Sulfato de magnésio deve ser administrado na mãe, quando existe risco de parto prematuro[10].

A administração de corticosteroides, como betametasona, deve ser realizada em mulheres entre 24 e 34 semanas gestacionais, sempre que houver risco de parto prematuro, com a finalidade de acelerar a maturação pulmonar fetal e minimizar o risco de hemorragia intracraniana[11].

Cafeína é uma das medicações mais usadas em recém-nascidos pré-termos. Os benefícios da terapia já são bem documentados na literatura, tanto sobre o aspecto pulmonar, quanto do neurodesenvolvimento. As evidências são robustas sobre o uso de doses padrão para prevenção da apneia da prematuridade e/ou para facilitar a extubação[12].

Em relação à asfixia neonatal, há consenso na literatura que seis em cada nove casos de PC possam ser prevenidos se as crianças forem submetidas a 72h de hipotermia em até 6h de lesão cerebral[13].

A importância de conhecermos os fatores de risco é devida ao fato de que assim poderão ser desenvolvidas estratégias e/ou intervenções de cunho preventivo. É fato que poucos são os fatores de risco preveníveis. Intervenções como sulfato de magnésio nos menores de 30 semanas, corticoide antenatal, cafeína profilática pré-extubação e hipotermia, nos termos com asfixia, quando instituídas no momento devido, podem reduzir em até 30% a chance do recém-nascido evoluir com paralisia cerebral. Em uma extensa revisão sistemática, Novak *et al.*, 2020[9], demonstram que todas as intervenções descritas acima contam com o mais alto nível de evidência e grau de recomendação como intervenções preventivas da paralisia cerebral. Na Figura 1, encontram-se as intervenções preventivas com os melhores níveis de evidência na literatura.

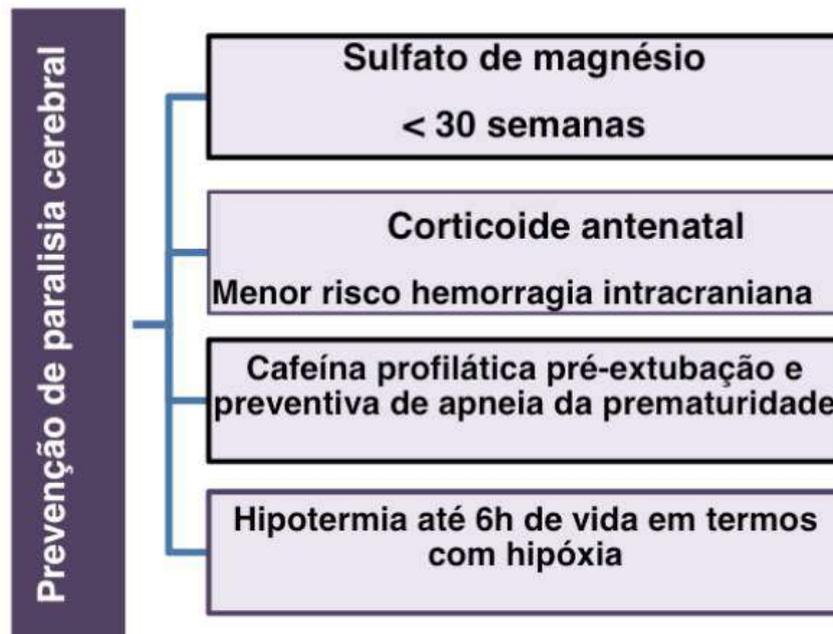



Figura 1: Intervenções preventivas com melhores níveis de evidência.

Fonte: Baseado em Novak *et al*., 2020[9].

## ETIOLOGIA

São vários os fatores de risco que podem afetar o desenvolvimento normal do cérebro do feto ou neonato, podendo, assim, serem causas de paralisia cerebral. Dentre as mais importantes e frequentes estão malformações cerebrais congênitas, crescimento intrauterino retardado, insuficiência placentária, gestação múltipla, infecção congênita ou no período neonatal, anóxia neonatal, parto prematuro, hipotireoidismo materno não tratado, infarto neonatal e trombofilia materna[8].

A etiologia da PC pode ser definida em cerca de 80% dos casos, por meio da história clínica, somada ao exame neurológico. Os exames de imagem, como ressonância magnética (RM) de encéfalo ou tomografia (TC) de crânio, são complementares e muito úteis para confirmar o diagnóstico[14].

Em 2004, em uma revisão baseada em evidências, a Academia Americana de Neurologia[15], fez duas recomendações sobre a investigação etiológica:

1. neuroimagem é recomendada em todos os casos onde a etiologia da PC não foi bem estabelecida (nível de evidência A); e
2. RM de encéfalo pode fornecer dados mais precisos sobre a etiologia e o tempo da lesão cerebral do que a TC de crânio (nível de evidência A).

Os padrões preditivos mais comumente encontrados na neuroimagem são leucomalácia periventricular cística ou infartos hemorrágicos periventriculares, lesões corticais e de gânglios da base, encefalomalácia multicística ou infarto e malformações cerebrais, como esquizencefalia, paquigiria ou lisencefalia[14].

Estudos recentes revelam que pelo menos um terço dos pacientes com paralisia cerebral não tem história pré ou perinatal que a justifique. E parte desses pacientes pode ter uma etiologia genética. Diante disso, exames de investigação genética e/ou metabólica devem ser solicitados naqueles casos, onde não há confirmação etiológica com base na história perinatal ou no exame de imagem; e o paciente apresenta alteração motora de caráter estável, ou seja, não progressivo[4].

Com os avanços no campo da neurogenética,

desde o início dos anos 2000 e com o advento do sequenciamento de última geração e *arrays*, tem sido possível identificar um número crescente de bases genéticas para a paralisia cerebral. Entretanto, em recente revisão sistemática, observa-se perda de qualidade na metodologia dos estudos que relatam casos de PC de origem genética, com um número limitado de pacientes e não conformidade com os critérios internacionais de conceituação da paralisia cerebral. Dificultando, assim, o completo entendimento da neurobiologia da PC e o desenvolvimento de novas possibilidades terapêuticas[16].

Existem mais de 800 condições genéticas nas bases de dados genéticos, relacionadas ao fenótipo de paralisia cerebral. Espera-se para um futuro próximo, um grande aumento neste número, com a melhoria na qualidade dos testes genéticos e do maior conhecimento nas áreas de Medicina Fetal e Genética[17].

Em 2018, o grupo responsável pelo consórcio internacional sobre as bases genéticas da paralisia cerebral desenvolveu um consenso, reiterando as diretrizes da *Survaillance Cerebral Palsy Europe* – SCP, em que PC é uma desordem do neurodesenvolvimento, diagnosticada com bases clínicas e não etiológicas. Isso quer dizer que o diagnóstico etiológico não deve mudar o diagnóstico clínico de PC e os indivíduos com esse diagnóstico devem continuar incluídos nos registros de saúde, receber terapias de neurorreabilitação, ter acesso à saúde e apoio financeiro e social a que eles e suas famílias têm direito[18].

## DIAGNÓSTICO PRECOCE

A importância do diagnóstico precoce se deve ao fato de poderem ser implantadas intervenções precocemente, possibilitando melhor prognóstico ao paciente e orientação mais precisa às famílias. É possível obtermos alto grau de acurácia e sensibilidade para o diagnóstico de paralisia cerebral em lactentes menores de um ano de idade, quando somados os dados da história clínica, exames de imagem, exame neurológico padronizado para idade, como o exame neurológico de Hammersmith (*Hammersmith infantile neurological examination* - HINE) e a avaliação do repertório motor do lactente (*general movements*)[14].

Romeo *et al*., 2016, em artigo de revisão, sugerem fortemente que o HINE deve ser usado para avaliar crianças termo e pré-termo de risco para PC, de três a 24 meses. O exame neurológico infantil de Hammersmith (HINE) avalia 26 itens do exame neurológico de forma padronizada, de modo que cada item receba um escore de zero a três e, ao final do exame, seja obtido um escore global da criança, mínimo de zero e máximo de 78. Escores maiores de 60 estão relacionados a um melhor prognóstico[19].

O HINE não só identifica crianças de risco, como também prediz informações adicionais sobre o tipo e a gravidade das sequelas motoras cerebrais[19].

Movimentos gerais do lactente, em inglês, *general movement assessment* são uma avaliação do repertório motor espontâneo do lactente. Estudos prévios têm indicado que o reflexo tônico cervical assimétrico persistente – entre outros padrões assimétricos – pode ser indicativo de lesões unilaterais, enquanto a rigidez de tronco e membros está mais relacionada a diplegia espástica ou tetraparesia espástica. A avaliação dos movimentos gerais do lactente tem cerca de 98% de sensibilidade e 91% de especificidade para predizer paralisia cerebral. No entanto, não deve ser levada em conta isoladamente. É necessário estar dentro do contexto de uma injúria cerebral prévia e ser analisada conjuntamente com a história clínica, exame neurológico e exame de imagem[20].

## CLASSIFICAÇÃO

### Classificação clínica

Devido à sua grande complexidade e heterogeneidade, a PC compreende um grande número de classificações[21]. Em artigo de revisão,

Colver *et al.*[22] relacionaram cinco eixos de classificação:

1. sítio anatômico lesionado: córtex cerebral, trato piramidal, sistema extrapiramidal e/ou cerebelo;
2. sinais e sintomas clínicos: espasticidade, discinesia (formas distônicas e coreoatetoides) e/ou ataxia;
3. envolvimento topográfico das extremidades: diplegia, quadriplegia ou hemiplegia;
4. tempo presumido do insulto: pré-natal, intraparto, pós-natal; e
5. tônus muscular: isotônico, hipotônico ou hipertônico.

A hipertonia está presente em 89 a 98% dos casos de PC, incluindo os pacientes espásticos e discinéticos[14]. Sanger *et al.*, em 2003, em um importante consenso interdisciplinar da Academia Americana de Neurologia, definiram as três formas de hipertonia na criança: espasticidade, distonia e rigidez[23]:

- espasticidade é um distúrbio motor, caracterizado pela resistência muscular ao reflexo de estiramento, velocidade dependente, e que varia de acordo com a direção do movimento;
- distonia é um distúrbio motor, caracterizado por contrações musculares involuntárias e intermitentes, levando a movimentos e/ou posturas anormais, geralmente deflagradas ou pioradas pelo movimento; e
- rigidez é um distúrbio motor, caracterizado por uma resistência muscular muito acentuada, sem correlação com a velocidade do movimento e com ou sem co-contração.

Na prática clínica, os pacientes com PC são subdivididos de acordo com o distúrbio motor predominante. Exemplo: paralisia cerebral espástica (piramidal), discinética – distônica e atetoide ou atáxica (extrapiramidal). No entanto, muitas vezes, os sinais piramidais e extrapiramidais podem coexistir, sendo difícil a distinção exata entre eles. A esses casos chamamos de PC mista[24,25].

Na casuística de Reid *et al.*, em 2011, o tipo motor mais frequentemente encontrado foi o espástico (em 91% dos casos), seguido de ataxia (5%) e discinesia (4%)[26]. Esses dados estão de acordo com os relatados por Novak *et al.*, 2013, em uma revisão sistemática, na qual os quatro tipos motores estavam assim distribuídos: espasticidade (85 a 91% dos casos); discinesia, incluindo distonia e atetose (4 a 7%); ataxia (4 a 6%) e hipotonia (2%). Nos tipos atáxico, discinético e hipotônico, geralmente há o acometimento dos quatro membros, enquanto na forma espástica, um ou mais membros podem ser afetados [14,27].

- PC espástica é a forma mais comum. É caracterizada pelo aumento da resistência muscular ao reflexo de estiramento, e é velocidade dependente. A espasticidade é um dos componentes da síndrome do neurônio motor superior e, geralmente, é acompanhada por contratura exacerbada da musculatura agonista, hiperreflexia, clônus e sinal de Babinski (sinais positivos). No entanto, os sinais negativos, como fraqueza e perda de destreza, também causam grande impacto funcional no paciente com PC. Geralmente, a espasticidade decorre de lesões no córtex cerebral e/ou substância branca[28,29];
- PC discinética é caracterizada por movimentos involuntários, incontroláveis e estereotipados, que pioram com a ação e melhoram em repouso ou sono. Na PC de forma discinética, a distonia e a coreoatetose geralmente ocorrem de forma simultânea, porém, com nítido predomínio da distonia. E seu impacto na capacidade funcional do paciente é maior do que

na coreoatetose. Os membros superiores tendem a ser mais afetados. No entanto, o tronco, a região cervical, os olhos e a boca são frequentemente acometidos pelos movimentos involuntários. As lesões isoladas do tálamo e dos gânglios da base estão associadas com uma maior gravidade da coreoatetose, mas não da distonia[30,31]; e

- PC atáxica é uma condição acompanhada por hipotonia, sendo caracterizada por uma alteração na coordenação motora, resultando em marcha atáxica, instabilidade do tronco, dismetria e tremor[24]. Muitos autores concordam que as formas atáxicas de PC são difíceis de serem distinguidas de doenças cerebelares progressivas neurodegenerativas. Dessa forma, faz-se necessária uma mínima investigação para causas metabólicas e/ou genéticas, frente a um paciente com paralisia cerebral atáxica[3].

A definição e a classificação das diferentes síndromes motoras presentes na PC não são simples. Elas requerem uma grande acurácia na anamnese e exame neurológico, que deve se basear em uma cuidadosa observação da postura passiva, ativa e compensatória da criança, bem como de sua movimentação voluntária e involuntária. Seguindo para a avaliação do tônus muscular, flutuação do tônus, reflexos tendinosos profundos, movimentação passiva das articulações e avaliação de dor[29].

Apesar de largamente utilizada na prática clínica e de grande auxílio complementar, a análise de vídeos não deve ser levada em conta isoladamente, para fins de classificação da PC, pois até o momento não há protocolos ou escalas padronizadas para essa finalidade[32].

## Classificação topográfica

PC é a principal causa de espasticidade na infância[33]. Os pacientes espásticos podem ser classificados de acordo com a topografia das áreas motoras afetadas e são divididos em monoplégicos, hemiplégicos, diplégicos, triplégicos e quadriplégicos (Figura 2) [34].

Novak, 2014[35], encontrou dois estudos populacionais, onde os pacientes hemiplégicos correspondiam a 39% dos casos de PC; os diplégicos, 38%; e os quadriplégicos, 23% (Figura 3). Esses percentuais se mantiveram em uma nova revisão sistemática de Novak *et al.*, 2017[14].

## Classificação motora funcional

### Sistema de classificação da função motora grossa – *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS)

Devido à necessidade de um sistema padronizado para classificar as habilidades motoras da criança com PC, Palisano *et al.*[36], em 1997, desenvolveram um Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS). Essa classificação é uma das mais utilizadas na prática clínica, bem como para publicação científica[37]. O GMFCS avalia cinco níveis de comprometimento motor, em cinco grupos etários: menor que dois anos, de dois a quatro anos, de quatro a seis anos, de seis a 12 anos e de 12 a 18 anos[38]. Na Figura 4, podemos observar os cinco níveis de comprometimento motor dos pacientes com PC entre seis e 12 anos de idade.

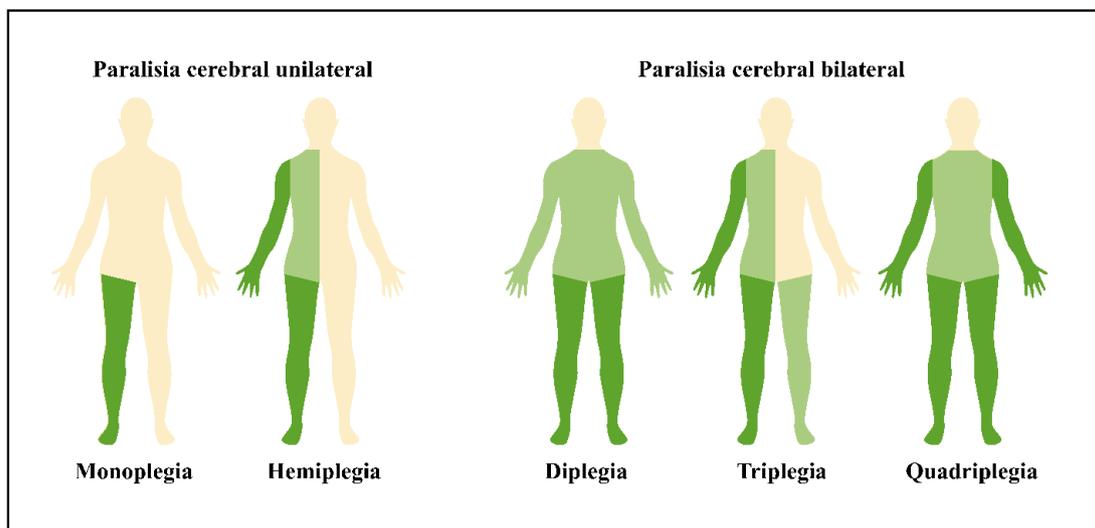



Figura 2: Descrição topográfica na PC. Na monoplegia, um membro é afetado, e geralmente é o membro inferior. Na hemiplegia, um lado do corpo é afetado, e geralmente o membro superior é mais afetado que o inferior. Na diplegia, todos os membros são afetados, mas os membros inferiores são muito mais afetados que os superiores, os quais geralmente apresentam apenas uma dificuldade na coordenação motora fina. Na triplegia, o padrão usual é o envolvimento do membro superior e bilateral e assimétrico dos membros inferiores. Na quadriplegia, todos os quatro membros e o tronco estão envolvidos.

Fonte: Baseado em Graham *et al.*, 2016[10].

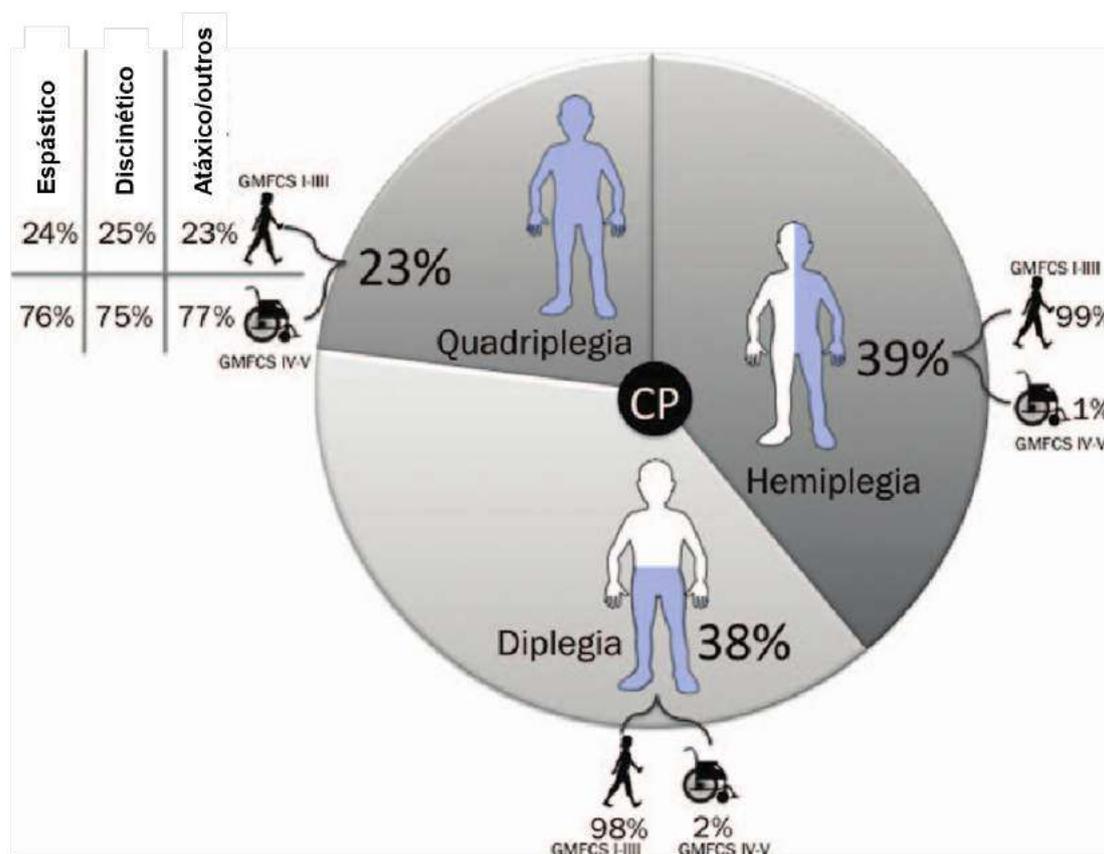



Figura 3: Distribuição da PC por topografia e severidade.

Fonte: Baseado em Novak *et al.*, 2017[14].

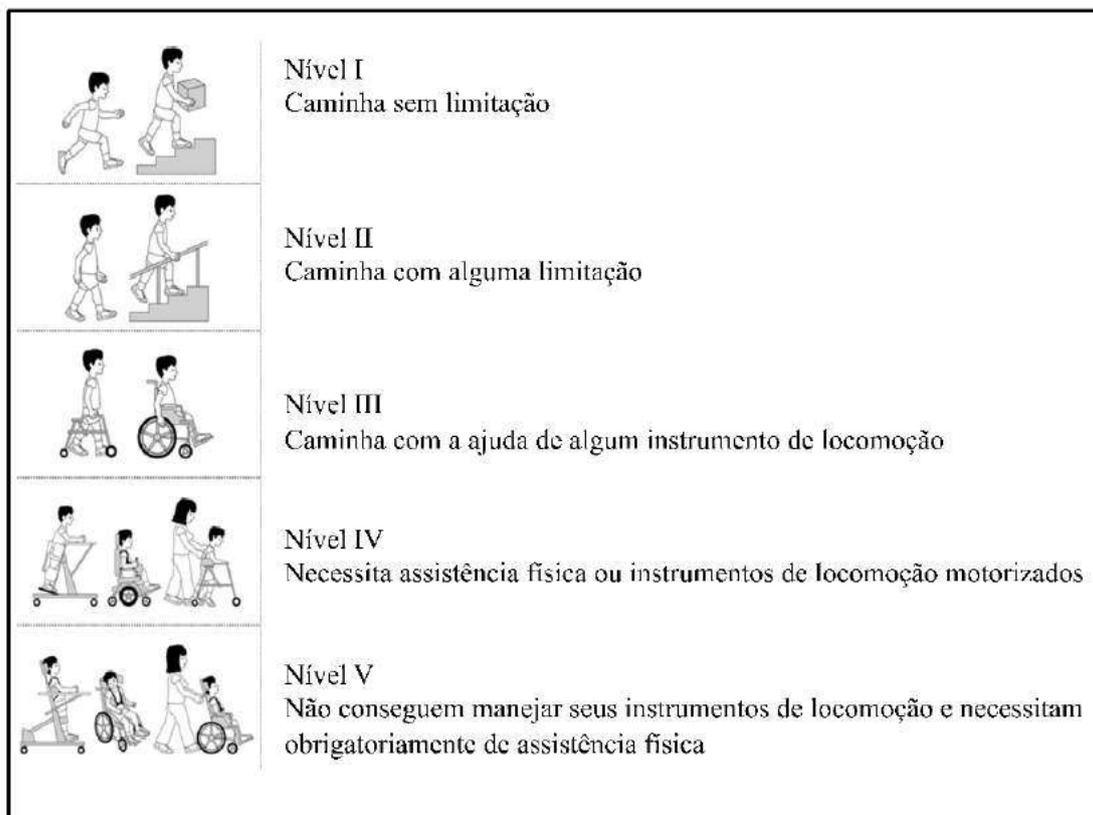



Figura 4: GMFCS Expandido e revisado entre seis e 12 anos de idade.

Fonte: Descrição de Palisano *et al.*, 1997[36]; e, adaptado de Paulson e Vargus-Adams, 2017[37].

Em artigo de revisão, Towns *et al.*[39], não recomendam o uso do GMFCS para outras condições clínicas que não sejam PC, pois ainda não há validação da mesma, para outras patologias.

A avaliação da funcionalidade do paciente com PC pode ser feita por meio de diferentes escalas. No entanto, dentre as escalas padronizadas, confiáveis e intercomplementares mais frequentemente utilizadas, estão o sistema de classificação da função motora grossa (GMFCS), o sistema de classificação da habilidade manual (*Manual Ability Classification System* – MACS), o sistema de classificação da função de comunicação (*Communication Function Classification System* – CFCS) e o sistema de classificação da habilidade de comer e beber (*Eating and Drinking Ability Classification System* – EDACS) [30,37].

Em um esforço para padronizar a descrição das habilidades, da saúde e das deficiências de um indivíduo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) criou a Classificação Internacional de Funcionalidade, deficiência e saúde – CIF. A CIF fornece um entendimento funcional dentro de um contexto bio psico social. O modelo avalia quatro componentes: 1) função e estruturas; 2) atividades e participação; 3) fatores ambientais; e 4) fatores pessoais[40]. Entretanto, visando tornar mais fácil a sua aplicabilidade na prática clínica diária, foi criada uma versão mais curta e objetiva – CIF para paciente com PC, chamada em inglês CIF (*core set)*. Nessa versão, o perfil de cada indivíduo, suas forças e limitações, facilitadores e barreiras ambientais são analisados. E consequentemente, as perspectivas de uma equipe multidisciplinar são aprimoradas e os objetivos funcionais são traçados para o paciente e para os seus familiares[40,41].

## COMORBIDADES

PC compreende uma condição motora acompanhada por uma grande variedade de

comorbidades. Dor, distúrbios de comportamento e distúrbios do sono são comorbidades tratáveis, muito frequentes e, no entanto, subdiagnosticadas nas crianças com PC. A investigação clínica do paciente deve incluir uma vigilância constante para todas as comorbidades mais frequentes (Figura 5), e o tratamento específico para cada uma delas deve ser proposto o mais breve possível, a fim de melhorar a qualidade de vida, os resultados nas terapias propostas e minimizar o risco de complicações[35]. Para tanto, faz-se necessária a presença de uma equipe multidisciplinar afinada e coesa, trabalhando incansavelmente pelo mesmo objetivo, pensando a longo prazo em uma vida adulta autônoma e funcional[42].

## Dor

A dor é a comorbidade tratável, subdiagnosticada, mais frequentemente encontrada na PC, principalmente naqueles pacientes menores e com comunicação limitada. É mais comumente referida nos níveis III, IV e V do GMFCS, sendo que os locais mais comuns de queixa são: joelhos, pés, quadril, coluna lombar, abdome e pernas. A identificação do sítio e da intensidade da dor é fundamental para o correto manejo terapêutico, seja ele postural, medicamentoso e/ou cirúrgico, visando minimizar o impacto na qualidade de vida do paciente[44].

Estudos demonstram que uma em cada duas crianças experimentam dor durante as suas terapias, procedimentos intervencionistas, uso de gesso seriado e pós-operatório. Dor crônica é uma condição complexa e heterogênea, envolvendo múltiplos mecanismos inibitórios e excitatórios no sistema nervoso central e periférico, que podem servir como perpetuantes da dor ou, em contrapartida, possíveis alvos para tratamento. Ainda são poucas as evidências para o manejo da dor na PC, mas sabidamente, crianças e adolescentes com dor crônica, deformidades osteo-articulares, espasticidade e distonia, demandam maior atenção[9,45].

## Deficiência intelectual

Cerca de metade dos pacientes com PC apresentam algum grau de deficiência intelectual (DI) e, mesmo em pacientes hemiplégicos, com leve comprometimento motor, é possível observá-la. Uma intervenção precoce por meio de avaliações psicométricas faz-se necessária para uma abordagem terapêutica adequada[46].

Tetraplegia espástica, epilepsia e malformações cerebrais estão associadas mais frequentemente a comprometimento intelectual. Normalmente, déficit cognitivo pode ser considerado quando o quociente intelectual (QI) é abaixo de 70. No entanto, essa não deve ser única forma de avaliar e diagnosticar a deficiência intelectual. Vários são os fatores que podem interferir e piorar o quociente intelectual. Exemplos: incoordenação motora fina, déficit atencional, déficit visual, entre muitos outros[47].

Cerca de 81 a 89% das crianças com espasticidade unilateral têm cognição normal com QI acima de 70, enquanto crianças com diplegia espástica têm QI acima de 70, em 67 a 78% dos casos. Na diplegia espástica em termos e pré-termos, são comumente encontradas alterações visuoespaciais que podem conferir maior dificuldade nesses pacientes. No subgrupo quadriplégico, existe uma correlação direta entre o grau de acometimento motor e déficit cognitivo e cerca de 90 a 100% dos pacientes têm QI abaixo de 70[47,48].

Intervenções precoces com treinos atencionais, visuo-espaciais e de linguagem podem atuar para um melhor prognóstico e rendimento acadêmico. Alguns estudos demonstram que crianças com PC que frequentam escolas regulares têm melhor desempenho em matemática e leitura do que aquelas que frequentam escolas especiais[47,49].

## Luxação de quadril

Luxação e subluxação de quadril têm a sua incidência relacionada à gravidade da forma clínica, sendo maiores nos níveis IV e V do GMFCS, e podem variar de 7%, nos pacientes ambulantes, até 60%, nos

Figura 5: Infográfico. Paralisia cerebral e principais comorbidades.

Fonte: Adaptado de World CP Day – October 6th. World Cerebral Palsy Day. Disponível em https:/worldcpday.org[43].

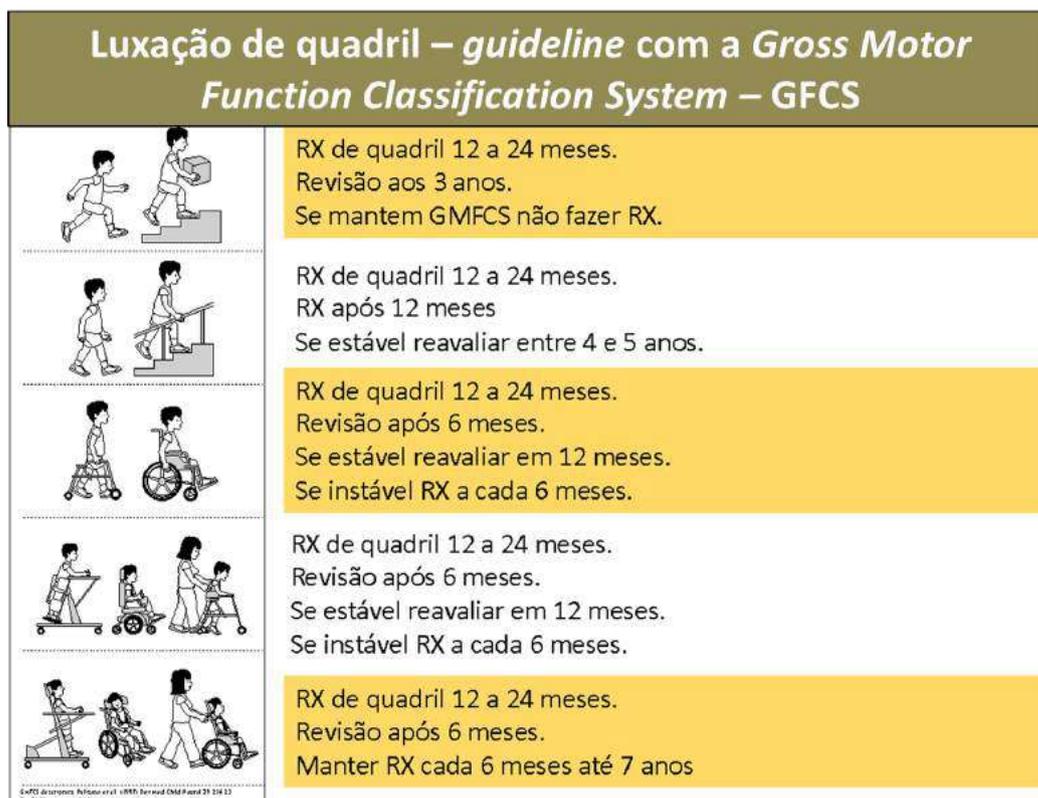



Figura 6: Protocolo australiano para vigilância de quadril em crianças com PC.

Fonte: Baseado em Wynter *et al.*, 2015[51] ; Palisano *et al.*, 1997[52]; e Horwood *et al.*, 2019[53].

não ambulantes. A subluxação de quadril não tratada pode evoluir para displasia acetabular e luxação do quadril, levando a deformidades, dificuldades de higienização e ainda para manter-se sentado, bem como dor acentuada. Medidas posturais, fisioterapia motora, toxina botulínica e/ou baclofeno intratecal, quando instituídas precocemente, podem prevenir a sua progressão[50,51].

Em 2014, o grupo australiano revisou, baseado em evidências, e renomeou o consenso de vigilância do quadril daquele país, passando assim a se chamar "protocolo australiano de vigilância do quadril para crianças com PC". Assim, conseguiram melhor definir a frequência de avaliação clínica e radiológica para os diferentes níveis de GMFCS. Mas sempre tendo em mente que o ideal é um percentual de migração estável ou inferior a 30% entre as avaliações clínico-ortopédicas. Na Figura 6, está sistematizada a frequência radiológica para cada nível GMFCS[52].

### Epilepsia

A frequência de epilepsia na PC depende muito da etiologia, podendo chegar a 94% dos casos, nos pacientes com lesão difusa ou malformação cortical. A epilepsia ocorre com menor frequência (26 a 43%) nos pacientes com lesão da substância branca. Nesses casos, não é rara a suspensão dos fármacos antiepilépticos depois de algum tempo. A investigação e o tratamento de uma síndrome epiléptica devem ser iniciados tão logo surjam crises, independente da etiologia da PC. Para tanto, deve ser levada em consideração a idade de início, a semiologia das crises, o padrão ictal e interictal ao eletroencefalograma (EEG), comorbidades, resposta ao tratamento e o curso clínico. O diagnóstico de uma síndrome epiléptica pode fornecer dados valiosos sobre o prognóstico e os tratamentos específicos, como na síndrome de West[54].

### Distúrbios do sono

Os distúrbios do sono são subdiagnosticados e subtratados na maioria dos casos de crianças com PC. Cerca de 85% dos pacientes com distúrbios do neurodesenvolvimento apresentam distúrbios do sono. Em recente artigo de revisão sistemática, os autores encontraram evidências de que crianças com PC mais velhas, com mais comorbidades e maior apresentação fenotípica, têm mais distúrbios de sono. As consequências dos distúrbios do sono afetam, além da criança, também os seus pais e cuidadores. Estes experimentam noites insones, aumento de irritabilidade, ansiedade e sono ao longo do dia, contribuindo para uma piora na qualidade de vida[55].

Os distúrbios do sono mais frequentemente encontrados foram: dificuldade para acordar de manhã, insônia, pesadelos, dificuldade de iniciar e manter o sono à noite e parassonias[56]. O tratamento deve ser instituído, tão logo o diagnóstico seja feito. A primeira linha adotada deve ser a comportamental, seguida pelo tratamento medicamentoso, quando necessário, visando melhorar o desenvolvimento, o crescimento e o comportamento da criança, bem como a qualidade de vida de todos que convivem com ela[54,55].

## PROGNÓSTICO

As crianças com PC têm uma expectativa de vida normal. Apenas de 5% a 10% delas morrem durante a infância. A concomitância de epilepsia, deficiência intelectual e grave deficiência física eleva o risco de pobre prognóstico e morte prematura[35].

Pais, cuidadores, familiares, médicos e terapeutas devem trabalhar juntos, com objetivos claros, para projetar um futuro saudável e cheio de possibilidades a esses pacientes[55].

## INTERVENÇÃO E TRATAMENTO

O diagnóstico da PC deve ser precoce, para que sejam instituídos os tratamentos/intervenções específicos, em um período quando há maior neuroplasticidade. Dessa forma, os ganhos funcionais poderão ser otimizados[27]. O diagnóstico

preciso e precoce da etiologia implicará em tratamento adequado, melhor prognóstico, manejo das comorbidades e melhor qualidade de vida para pacientes, familiares e cuidadores[14].

Dada a grande heterogeneidade clínica da PC, seu manejo mais adequado e que trará mais benefícios ao paciente, é aquele quando uma equipe multidisciplinar atua de forma integrada por objetivos claros que visem a melhor funcionalidade e qualidade de vida para o paciente e seus cuidadores. A seguir, citaremos algumas das muitas especialidades clínicas e cirúrgicas que compõem o universo da PC: Neurologia, Neurologia Infantil, Ortopedia, Fisiatria, Endocrinologia, Gastroenterologia, Genética, Neurocirurgia, Odontologia, Oftalmologia, Otorrinolaringologia, Cirurgia Pediátrica, Enfermagem, Assistência Social, Nutrição, Fonoaudiologia, Fisioterapia, Psicologia, Terapia Ocupacional, entre muito outros[42].

As intervenções direcionadas ao manejo motor e do tônus muscular correspondem ao maior número de publicações, e são aquelas onde existem os melhores níveis de evidência, recebendo luz verde, pelo sistema de tráfego de luz[9].

A espasticidade é a principal causa de dor e limitação funcional na criança com PC. O manejo adequado da espasticidade visa reduzir a dor e os espasmos musculares, melhorar a postura, minimizar e/ou evitar contraturas e deformidades, facilitar a mobilidade e a destreza, melhorar e facilitar os cuidados com o paciente[33].

Em recente revisão sistemática de Novak *et al.*, 2020[9], as intervenções com melhores resultados em função e performance são aquelas baseadas em treinos, tais como: treino de ação observacional, treino de contensão induzida, treino de mastigação, treinamento direcionado a objetivos (clínicas e programas domiciliares), treino de mobilidade, treino em esteira, treino em esteira com suporte parcial do peso corporal e terapia ocupacional após toxina botulínica. Treinos de alta intensidade, com autogeração de resultados em tarefas da vida real, onde o objetivo é alcançado pela própria criança, são os principais fatores contribuintes para a neuroplasticidade.

Hipertonia generalizada é, frequentemente, tratada com medicações orais. Vários medicamentos orais têm sido usados para a redução da espasticidade, porém, ainda sem comprovação de atuação na funcionalidade. Os medicamentos mais comumente utilizados no tratamento da espasticidade são baclofeno oral, diazepam, clonazepam, clonidina, tizanidina e dantrolene. Todos, com exceção do dantrolene, atuam no sistema nervoso central. Os principais efeitos colaterais são sedação e sonolência. A maioria das medicações orais pode ser usada em combinação[57]. No entanto, apenas o diazepam tem o melhor nível de evidência, luz verde, pelo sistema de tráfego de luz na revisão de Novak *et al.*, 2020[9].

Em relação à forma discinética da PC, o uso de medicações orais tem se mostrado controverso, sem evidências que aprovem ou desaprovem o uso das principais drogas utilizadas: trihexyfenidyl, levodopa, tetrabenazina, levetiracetam e gabapentina[58]. Acredita-se que essa perda de evidências se deve à dificuldade de classificação e desenhos dos estudos até o momento[59]. Gabapentina recebeu luz amarela, possivelmente efetiva, pelo sistema de tráfego de luz na revisão de Novak *et al.*, 2020[9].

Na Tabela 1 estão as principais medicações e doses utilizadas no tratamento da hipertonia (espasticidade e distonia)[57].

| Uso | Nome genérico | Dose | Mecanismo de ação | Efeitos colaterais |
|---|---|---|---|---|
| Espasticidade Distonia | Baclofeno | Iniciar 2,5mg 3x/dia. Dose máxima 80mg/dia dividido em 3 x em crianças maiores de 8 anos | Agonista do receptor GABA B | Sedação (menor que os benzodiazepínicos) Constipação |
| Espasticidade Distonia | Clonazepam | 0,01-0,3mg/kg/dia Dividido 2 a 3x/dia | Agonista do receptor GABA A | Sedação, salivação constipação |
| Espasticidade | Clonidina | Iniciar 0,05mg/dia Aumentar 0,05mg/semana, até 0,3mg/dia dividido em 3 x | Agonista adrenérgico alfa 2 de ação central | Sedação, hipotensão, bradicardia |
| Espasticidade Distonia | Dantrolene | 0,5mg/kg dividido em 2x Aumento semanal até o máximo de 12 mg/kg/dia 4x | Interfere na liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático do músculo esquelético | Fraqueza, sedação (menor que outros fármacos), hepatotoxicidade |
| Espasticidade Distonia | Diazepam | 0,05 - 0,1mg/kg/dia dividido em 2x a 4x | Agonista do receptor GABA A | Sedação, constipação, retenção urinária |
| Espasticidade | Gabapentina | Iniciar 10-15mg/kg/dia em 2x, titular até 60mg/kg/dia em 3x | Desconhecido | Sedação, labilidade emocional |
| Distonia | Carbidopa/levodopa | 25/100: iniciar 0,25-0,5 cp. em 2x, dose máxima 800mg/dia em 2x ou 3x | Precursor da dopamina, receptor agonista indireto | Raramente efetivo em PC, mais efetivo em distonia genética Efeitos gastrointestinais. Adicionar carbidopa para reduzir efeitos adversos. Sedação |
| Espasticidade | Tizanidina | Iniciar 1 - 2mg à noite Manutenção 0,3-0,5mg/kg/dia em 3 x ou 4x | Agonista adrenérgico alfa 2 de ação central | Sedação, hipotensão, hepatotoxicidade |
| Distonia | Trihexifenidil | Iniciar 2-2,5mg/dia Aumentar2-2,5mg/semana Dose máxima 60mg/dia 2x ou 3x | Anticolinérgico | Sedação, constipação, retenção urinária, boca seca, tiques motores discinesias |

Tabela 1: Medicações orais para manejo da espasticidade/distonia.

Fonte: Baseado em Dy e Roge, 2020[57].

Sobre os canabinoides, canabidiol (CBD) e tetra-hidrocanabinol (THC), ainda não existe nenhum nível de evidência ou robustez de dados que suporte a sua indicação para o tratamento da hipertonia na PC[57].

A quimiodenervação com toxina botulínica faz parte do arsenal terapêutico no manejo da hipertonia na PC há quase três décadas, e vem se firmando como uma das mais importantes terapias adjuvantes no controle da espasticidade e distonia focal ou generalizada[60]. Sua eficácia é comprovada na redução da espasticidade, prevenção de deformidades músculo-esqueléticas e contraturas, no adiamento de procedimentos cirúrgicos, na redução de dor, facilitação da higienização, promove melhor desenvolvimento motor e reduz a carga de cuidados sobre pais e cuidadores[61].

A toxina botulínica (TB) é uma grande proteína de 150 kilodaltons, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum.* Existem sete sorotipos, mas apenas dois em uso clínico: A e B. A aplicação da toxina botulínica se dá por meio de injeções intramusculares, quando atua promovendo uma denervação reversível na placa motora, impedindo a liberação de acetilcolina na fenda pré-sináptica, reduzindo, dessa forma, a contração muscular no músculo ou grupo muscular que se queira tratar ou denervar[62]. Seu uso deve estar sempre associado a um planejamento multidisciplinar com fisioterapia motora, uso de bandagens, órteses, gesso seriado e, em alguns casos, cirurgias ortopédicas e/ou neurocirúrgicas. É, geralmente, utilizada em maiores de dois anos de idade, mas em casos mais graves, selecionados individualmente, e com doses ajustadas, crianças menores de dois anos também podem se beneficiar do tratamento[63].

Os efeitos colaterais mais frequentes são leves, como prurido e dor local, mas em alguns casos, déficit de força excessivo pode ocorrer, pois seu efeito é dose-dependente[64]. Na Tabela 2 estão apresentados os sorotipos e doses das toxinas botulínicas utilizadas em crianças[57].

| **Toxina botulínica** | **Apresentação por frasco** | **Dose recomendada** |
|---|---|---|
| **nome genérico comercial** | **U (unidades)** | |
| Abobotulinumtoxin A (Dysport) | 300 U<br>500 U | 10–15 U/kg por membro<br>Dose máxima: 30U/kg para injeções bilateral ou dose total de 1000U |
| IncobotulinumtoxinA (Xeomin) | 100U | 12-15U/kg<br>Dose máxima total 300U |
| OnabotulinumtoxinA (Botox) | 50U<br>100U<br>200U | 12-16U/Kg (GMFCS V)<br>Dose máxima total 300U<br>16-20U/kg (GMFCS I-IV<br>Dose máxima total 400-600U |
| RimabotulinumtoxinA (Myobloc) | 2.500U em 0,5 ml<br>5.000U em 1 ml<br>10.000U em 2 ml | Não há doses publicadas para crianças |

Tabela 2: Toxina botulínica comumente usada em paralisia cerebral, forma de apresentação e doses recomendadas.

GMFCS: *Gross Motor Function Classification System.*

Fonte: Baseado em Dy e Roge, 2020[57].

O papel analgésico da toxina botulínica é complexo e ainda não totalmente esclarecido. No entanto, seu uso em diversas neuralgias já conta com nível de evidência B. Dor músculo-esquelética é o maior problema clínico em muitas crianças com PC e parece estar aumentada na segunda década de vida e em adultos jovens. A hipertonia piora dor e dor piora espasmos. Este ciclo pode ser quebrado com as aplicações de toxina botulínica[65].

Toxina botulínica é uma intervenção efetiva no manejo do tônus e recebeu luz verde pelo sistema de tráfego de luz, na revisão de Novak *et al*., 2020[9].

Bomba de baclofeno intratecal também já possui luz verde, como uma intervenção efetiva e vem sendo utilizada há mais de três décadas para o manejo da hipertonia. A estimulação cerebral

profunda parece promissora para distúrbios do movimento e dor, mas ainda necessita de mais estudos para mais evidências[9]. Ambas as intervenções serão abordadas mais adiante, ainda neste capítulo.

As técnicas cirúrgicas, ortopédicas e/ou neurocirúrgicas devem ser individualizadas e adaptadas para cada tipo de PC. Faz-se necessário o acompanhamento de longo tempo, com análise de marcha, escalas de avaliação funcional e de qualidade de vida para determinar a necessidade e o tempo ideal do procedimento cirúrgico e os resultados obtidos a longo prazo. Cirurgias ortopédicas são raramente necessárias antes dos seis anos de idade e não serão abordadas neste capítulo[10].

Na terapia com células-tronco para o tratamento da PC, as células do cordão umbilical são as mais frequentemente utilizadas. A segurança de curto prazo está presente, mas estudos randomizados de melhor qualidade são necessários para uma melhor avaliação de sua eficácia funcional[66].

Algumas das intervenções com os melhores níveis de evidência para sintomas não motores incluem[9,14]:

- medidas para evitar o risco de úlcera de pressão;
- bifosfonatos para melhorar a densidade óssea;
- manejo das crises convulsivas com fármacos antiepilépticos;
- incontinência ou retenção urinária devem ser investigadas, devido ao risco aumentado de malformações do trato urinário;
- sialorreia pode ser controlada com toxina botulínica do tipo A, benztropina, triexifenidil ou glicopirrolato; tratamento importante devido ao contexto social, risco de broncoaspirações e pneumonia de repetição. Toxina botulínica injetada nas glândulas salivares, estimulação elétrica e estimulação oral sensório motora, contam com os melhores níveis de evidência e recebem luz verde no sistema de tráfego de luz de Novak *et al.*, 2020[9];
- disfunções oftalmológicas devem ser diagnosticadas precocemente e, sempre que possível, instituída a estimulação visual;
- distúrbios alimentares devem ser avaliados de forma individualizada. Disfagia está presente em metade dos pacientes com PC, as intervenções terapêuticas, como estimulação elétrica, somada a estimulação oral sensório motora, têm demonstrado alguma eficácia e recebem luz amarela no sistema de tráfego de luz da recente revisão de Novak *et al.*, 2020[9]:
    - quando a alimentação oral não é possível, deve ser indicada a gastrostomia, sob o risco de broncoaspiração e morte, nos casos graves; e
    - déficit ponderal deve ser avaliado e seguido de forma constante, a fim de serem evitados os quadros de desnutrição e consequentes infecções.

## FISIOTERAPIA NA PC

A área de atuação da fisioterapia neurofuncional tem passado por transformações nos últimos anos. Com o aumento da produção científica, a presença de diferentes resultados relacionados ao mesmo fenômeno pesquisado e a necessidade de se realizar práticas de intervenção motora mais seguras e eficazes tornaram indispensável a análise da acurácia metodológica das diversas pesquisas e, cada vez mais, fundamentam a implementação da prática baseada em evidência. Nesse sentido, a tomada de decisão na escolha das intervenções deve considerar as melhores evidências científicas disponíveis, a expertise clínica do fisioterapeuta e as preferências dos pacientes e/ou da família[67], impactando diretamente na vida e no viver dos pacientes.

Além disso, a visão geral do tratamento, antes reducionista, centrada em deficiências nas estruturas e funções do corpo do indivíduo, tem passado para uma abordagem mais ampla, considerando os demais âmbitos da funcionalidade, nos níveis de atividades e participação[68].

Todas as intervenções devem se basear nos princípios do cuidado centrado na família, que são[69]:

1. respeito pelas crianças e famílias;
2. valorização do impacto da família no bem-estar da criança; e
3. colaboração família-profissional.

Existem altos níveis de evidência na literatura destacando opções de intervenção fisioterapêutica para crianças com PC em diferentes estágios da vida. Atualmente, a implementação dos programas de intervenção precoce, com a presença do fisioterapeuta na estruturação da equipe de reabilitação, é considerada imprescindível, pois os resultados desses protocolos indicam melhora nos diferentes domínios da vida dessas crianças, o que extrapola os aspectos motores, mas também envolve funções cognitivas, emocionais e afetivas[70].

Grande parte da evidência atual investiga a função motora dessas crianças, com dados de ensaios clínicos substanciais, que apoiam a eficácia de intervenções baseadas em treinamento ativo, com prática motora estruturada, intensiva e específica. A terapia de contenção induzida e o treino de atividades bimanuais têm sido objetos de estudo para potencialização da destreza manual de crianças com PC. Esses métodos possuem diferentes estruturações de treinamento. Porém, os resultados indicam que, mesmo com diferentes sistematizações, há melhora em domínios de atividade e participação relacionados com a maior quantidade de prática supervisionada[71,72].

Abordagens terapêuticas que buscam melhorar as habilidades locomotoras de crianças com PC também têm sido destaques na literatura. A utilização de tecnologias robóticas e/ou treino de marcha em esteira, associada ou não com a suspensão parcial de peso, passou a fazer parte da realidade clínica no processo fisioterapêutico desses pacientes, inclusive dos níveis funcionais mais graves (GMFCS IV-V). A implementação do andar influencia em ganhos motores, potencializando o controle postural, além de melhorar as habilidades locomotoras, permitindo mais independência e autonomia. Estes treinos têm sido alvos de buscas constantes pelos pais dessas crianças[73,74].

Os treinamentos aeróbicos de resistência e força muscular, antes pouco descritos para crianças e adolescentes com PC, ganharam notoriedade nos últimos anos. Os indivíduos com PC, em qualquer faixa etária, apresentam como consequência da imobilidade uma maior prevalência de osteopenia, osteoporose e fraturas[75], além das alterações morfológicas do sistema músculo-esquelético[76,77]. A proposta desses treinos com foco no movimento ativo é melhorar a função e reduzir as limitações em atividades e participação, proporcionando também mudanças em estrutura e função de corpo[76,77]. Ainda sobre os desfechos de desempenho motor, podemos citar a eficácia de intervenções adjuvantes, que quando combinadas com o treinamento motor para tarefas específicas, podem aumentar os efeitos positivos do tratamento, incluindo-se a estimulação elétrica periférica, a estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS), a realidade virtual, a hidroterapia e a bandagem. Entre os benefícios dessas técnicas incluem-se a preferência dos pacientes pela estimulação elétrica[78] e bandagens em relação ao uso de órteses tradicionais na perspectiva de conforto e estética[79], aumento da motivação em intervenções com jogos, com favorecimento da aptidão cardiorrespiratória e integração social[80]. No entanto, para essas modalidades de intervenção, mais pesquisas são necessárias[9].

Considerando o desfecho tônus, apesar de os procedimentos médicos (aplicação de toxina botulínica, rizotomia seletiva dorsal, administração de diazepam e baclofeno intratecal) serem apontados como aqueles com maior nível de

evidência, algumas intervenções fisioterapêuticas são promissoras na redução da espasticidade, tais como: a neuromodulação não invasiva, a acupuntura e a vibração de corpo inteiro[9].

A prevenção e o manejo de contraturas também fazem parte rotineiramente da assistência aos indivíduos com PC. Para prevenção de contraturas, fraqueza e desuso, a recomendação mais atual de especialistas, e que vem sendo testada em ensaios clínicos, envolve também movimentação ativa de alta intensidade. Após a instalação de contraturas, o treinamento de força e a terapia orientada à tarefa são estratégias eficazes após o gesso, com ou sem toxina botulínica[9]. Além disso, o treinamento motor e a sustentação de peso são partes importantes do manejo multidisciplinar de vigilância e prevenção da luxação de quadril[53].

Em contrapartida, as intervenções motoras passivas (por exemplo, alongamentos passivos isolados) têm, cada vez mais, se mostrado ineficazes para melhora da função e do movimento de crianças com PC[9]. Isso também embasa uma mudança de visão sobre o desenvolvimento motor e o sistema nervoso, cuja interação não é mais considerada um resultado apenas do aumento da maturação cortical, mas sim de uma complexa rede de interações contínuas entre indivíduo, tarefa e ambiente.

Apesar de a intervenção precoce estar bem reconhecida cientificamente e estabelecida clinicamente como uma estratégia para otimizar a plasticidade neural, motora e cognitiva, prevenir complicações secundárias da PC e melhorar o bem-estar do cuidador[74], o cuidado em saúde e a assistência fisioterapêutica diminuem em outras fases da vida.

Indivíduos com PC costumam participar extensivamente de programas de intervenção na infância, seguido por um declínio durante a adolescência, quando muitas vezes são orientados que nada mais poderia ser feito para melhorar as suas habilidades e, na vida adulta, experimentam declínios importantes nas habilidades funcionais conquistadas anteriormente, associados aos efeitos do envelhecimento, somados às limitações de oferta e acesso aos serviços de reabilitação especializados em outros ciclos de vida, o que ameaça a sua capacidade de manejar suas atividades de vida diária e continuar a cumprir as funções e responsabilidades associadas ao trabalho, à família, ao contexto social e lazer[81].

"Futuro" é uma das palavras apontadas por um grupo de pesquisadores canadenses que visam trazer novas formas de pensar sobre a incapacidade infantil, denominadas em inglês *F-words (function, fitness, family, friendship, fun, and future)*. Abordagens de função, família, preparo físico, diversão e amigos parecem ideias óbvias, mas que são muitas vezes negligenciadas dentro de modelos biomédicos, e o uso dessas palavras reforça constantemente o que é importante no desenvolvimento ao longo dos ciclos de vida[56].

## REFERÊNCIAS


1. Bax M. Terminology and classification of cerebral palsy. Neurology. 1964;6:295-297.

2. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, *et al*. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. Dev Med Child Neurol. 2005;47(8):571–576.

3. Smithers-Sheedy H, Badawi N, Blair E, *et al*. What constitutes cerebral palsy in the twenty-first century? Dev Med Child Neurol. 2014;56(4):323–328.

4. Fahey MC, Maclennan AH, Kretzschmar D, Gecz J, Kruer MC. The genetic basis of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2017;59(5):462–469.

5. Rosenbaum P. Cerebral palsy: is the concept still viable? Dev Med Child Neurol. 2017;59(6):564.

6. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol. 2013;55(6):509–519.

7. Michael-Asalu A, Taylor G, Campbell H, Lelea LL, Kirby RS. Cerebral Palsy: Diagnosis, Epidemiology, Genetics, and Clinical Update. Adv Pediatr. 2019;66:189-208.

8. Stavsky M, Mor O, Mastrolia SA, Greenbaum S, Than NG, Erez O. Cerebral Palsy-Trends in Epidemiology and Recent Development in Prenatal Mechanisms of Disease, Treatment, and Prevention. Front Pediatr. 2017;5:21.

9. Novak I, Morgan C, Fahey M, *et al*. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. Curr Neurol Neurosci Rep. 2020;20(2):3.

10. Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, *et al*. Cerebral palsy. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:15082.

11. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2017;3(3):CD004454.

12. Rostas SE, McPherson, Christopher. Caffeine Therapy in Preterm Infants: The Dose (and Timing) Make the Medicine. Neonatal Netw. 2019;38(6):365–374.

13. McIntyre S, Taitz D, Keogh J, Goldsmith S, Badawi N, Blair E. A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries. Dev Med Child Neurol. 2013;55(6):499–508.

14. Novak I, Morgan C, Adde L, *et al*. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA Pediatr. 2017;171(9):897-907.

15. Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, *et al*. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2004;62(6):851-863.

16. Pham R, Mol BW, Gecz J, *et al*. Definition and diagnosis of cerebral palsy in genetic studies: a systematic review. Dev Med Child Neurol. 2020;62(9):1024–1030.

17. Emrick LT, DiCarlo SM. The Expanding Role of Genetics in Cerebral Palsy. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2020;31(1):15-24.

18. MacLennan AH, Lewis S, Moreno-De-Luca A, *et al*. Genetic or Other Causation Should Not Change the Clinical Diagnosis of Cerebral Palsy. J Child Neurol. 2019;34(8):472–476.

19. Romeo DM, Ricci D, Brogna C, Mercuri E. Use of the Hammersmith Infant Neurological Examination in infants with cerebral palsy: A critical review of the literature. Dev Med Child Neurol. 2016;58(3):240–245.

20. Kwong AKL, Fitzgerald TL, Doyle LW, Cheong JLY, Spittle AJ. Predictive validity of spontaneous early infant movement for later cerebral palsy: a systematic review. Dev Med Child Neurol. 2018;60(5):480–489.

21. Morris C. Definition and classification of cerebral palsy: A historical perspective. Dev Med Child Neurol. 2007;49(2):3–7.

22. Colver A, Fairhurst C, Pharoah POD. Cerebral palsy. Lancet. 2014;383(9924):1240–1249.

23. Sanger TD, Delgado MR, Gaebler-Spira D, Hallett M, Mink JW. Classification and Definition of Disorders Causing Hypertonia in Childhood. Pediatrics. 2003;111(1):e89–97.

24. Eggink H, Kremer D, Brouwer OF, *et al*. Spasticity, dyskinesia and ataxia in cerebral palsy: Are we sure we can differentiate them? Eur J Paediatr Neurol. 2017;21(5):703–706.

25. Smithers-Sheedy H, Badawi N, Blair E, *et al*. What constitutes cerebral palsy in the twenty-first century? Dev Med Child Neurol. 2014;56(4):323–328.

26. Reid SM, Carlin JB, Reddihough DS. Distribution of motor types in cerebral palsy: How do registry data compare? Dev Med Child Neurol. 2011;53(3):233–238.

27. Novak I, Mcintyre S, Morgan C, *et al*. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: State of the evidence. Dev Med Child Neurol. 2013;55(10):885–910.

28. Tilton A. Management of spasticity in children with cerebral palsy. Semin Pediatr Neurol. 2009;16:86–89.

29. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society, Delgado MR, Hirtz D, *et al*. Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2010;74(4):336-343.

30. Monbaliu E, de Cock P, Ortibus E, Heyrman L, Klingels K, Feys H. Clinical patterns of dystonia and choreoathetosis in participants with dyskinetic cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2016;58(2):138–144.

31. Monbaliu E, De La Peña M-G, Ortibus E, Molenaers G, Deklerck J, Feys H. Functional outcomes in children and young people with dyskinetic cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2017;59(6):634–640.

32. Masson R, Pagliano E, Baranello G. Classification of cerebral palsy and potential role of video recording. Eur J Paediatr Neurol. 2018;22(1):209-210.

33. Tilton A, Vargus-Adams J, Delgado MR. Pharmacologic treatment of spasticity in children. Semin Pediatr Neurol. 2010;17(4):261–267.

34. Yeargin-Allsopp M. Distribution of motor types in cerebral palsy: how do registry data compare? Dev Med Child Neurol. 2011;53(3):199-200.

35. Novak I. Evidence-Based Diagnosis, Health Care, and Rehabilitation for Children With Cerebral Palsy. J Child Neurol. 2014;29(8):1141–1156.

36. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. GMFCS – E & R Sistema de Classificação da Função Motora Grossa. Dev Med Child Neurol. 1997;39:214–233.

37. Paulson A, Vargus-Adams J. Overview of Four Functional Classification Systems Commonly Used in Cerebral Palsy. Children. 2017;4(4):30.

38. Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. Dev Med Child Neurol. 2008;50(10):744–750.

39. Towns M, Rosenbaum P, Palisano R, Wright FV. Should the Gross Motor Function Classification System be used for children who do not have cerebral palsy? Dev Med Child Neurol. 2017;(3):1–8.

40. Schiariti V, Mahdi S, Bölte S. International Classification of Functioning, Disability and Health Core Sets for cerebral palsy, autism spectrum disorder, and attention-deficit–hyperactivity disorder. Dev Med Child Neurol. 2018;60(9):933–941.

41. Schiariti V, Selb M, Cieza A, O'Donnell M. International Classification of Functioning, Disability and Health Core Sets for children and youth with cerebral palsy: A consensus meeting. Dev Med Child Neurol. 2015;57(2):149–158.

42. Patel DR, Neelakantan M, Pandher K, Merrick J. Cerebral palsy in children: A clinical overview. Transl Pediatr. 2020;9(1):S125–135.

43. World Cerebral Palsy Day 2020 – October 6th. World Cerebral Palsy Day. Disponível em: https:/worldcpday.org

44. Westbom L, Rimstedt A, Nordmark E. Assessments of pain in children and adolescents with cerebral palsy: a retrospective population-based registry study. Dev Med Child Neurol. 2017;59(8):858–863.

45. Ostojic K, Paget SP, Morrow AM. Management of pain in children and adolescents with cerebral palsy: a systematic review. Dev Med Child Neurol. 2019;61(3):315–321.

46. Downs J, Blackmore AM, Epstein A, *et al*. The prevalence of mental health disorders and symptoms in children and adolescents with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol. 2017;1–10.

47. Stadskleiv K. Cognitive functioning in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2020;62(3):283–289.

48. Stadskleiv K, Jahnsen R, Andersen GL, von Tetzchner S. Neuropsychological profiles of children with cerebral palsy. Dev Neurorehabil. 2018;21(2):108–120.

49. Jenks KM, De Moor J, Van Lieshout ECDM, Maathuis KGB, Keus I, Gorter JW. The effect of cerebral palsy on arithmetic accuracy is mediated by working memory, intelligence, early numeracy, and prinstruction time. Dev Neuropsychol. 2007;32(3):861–879.

50. Picciolini O, LE Métayer M, Consonni D, *et al*. Can we prevent hip dislocation in children with cerebral palsy? Effects of postural management. Eur J Phys Rehabil Med. 2016;52(5):682-690.

51. Wynter M, Gibson N, Willoughby KL, *et al*. Australian hip surveillance guidelines for children with cerebral palsy: 5-year review. Dev Med Child Neurol. 2015;57(9):808–820.

52. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 1997;39(2):214–223.

53. Horwood L, Li P, Mok E, Shevell M, Constantin E. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of sleep problems in children with cerebral palsy: how do children with cerebral palsy differ from each other and from typically developing children? Sleep Heal. 2019;5(6):555–571.

54. Petersen S, Francis KL, Reddihough DS, Lima S, Harvey A, Newall F. Sleep problems and solution seeking for children with cerebral palsy and their parents. J Paediatr Child Health. 2020;56(7):1108–1113.

55. Rosenbaum P, Gorter JW. The "F-words" in childhood disability: I swear this is how we should think. Child Care Health Dev. 2012;38(4):457–63.

56. Lélis ALPA, Cardoso MVLM, Hall WA. Sleep disorders in children with cerebral palsy: An integrative review. Sleep Med Rev. 2016;30:63–71.

57. Dy R, Roge D. Medical Updates in Management of Hypertonia. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2020;31(1):57–68.

58. Fehlings D, Brown L, Harvey A, *et al*. Pharmacological and neurosurgical interventions for managing dystonia in cerebral palsy: a systematic review. Dev Med Child Neurol. 2018;60(4):356–66.

59. Masson R, Pagliano E, Baranello G. Efficacy of oral pharmacological treatments in dyskinetic cerebral palsy: a systematic review. Dev Med Child Neurol. 2017;59(12):1237–128.

60. Love SC, Novak I, Kentish M, Desloovere K, Heinen F, Molenaers G, *et al*. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: International consensus statement. Eur J Neurol. 2010;17(2):9–37.

61. Fonseca PR, Calhes Franco De Moura R, Galli M, Santos Oliveira C. Effect of physiotherapeutic intervention on the gait after the application of botulinum toxin in children with cerebral palsy: Systematic review. Eur J Phys Rehabil Med. 2018;54(5):757–765.

62. Strobl W, Theologis T, Brunner R, *et al*. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. Toxins (Basel). 2015;7(5):1629–1648.

63. Pascual-Pascual SI, Pascual-Castroviejo I. Safety of botulinum toxin type A in children younger than 2 years. Eur J Paediatr Neurol. 2009;13(6):511–515.

64. Hareb F, Bertoncelli CM, Rosello O, Rampal V, Solla F. Botulinum Toxin in Children with Cerebral Palsy: An Update. Neuropediatrics. 2020;51(1):1–5.

65. Multani I, Manji J, Hastings-Ison T, Khot A, Graham K. Botulinum Toxin in the Management of Children with Cerebral Palsy. Paediatr Drugs. 2019;21(4):261-281.

66. Vankeshwaram V, Maheshwary A, Mohite D, Omole JA, Khan S. Is Stem Cell Therapy the New Savior for Cerebral Palsy Patients? A Review. Cureus. 2020;12(9):1–11.

67. da Silva TM, Costa Lda C, Garcia AN, Costa LO. What do physical therapists think about evidence-based practice? A systematic review. Man Ther. 2015;20(3):388-401.

68. Anaby D, Korner-Bitensky N, Steven E, *et al*. Current Rehabilitation Practices for Children with Cerebral Palsy: Focus and Gaps. Phys Occup Ther Pediatr. 2017;37(1):1-15.

69. King G, Chiarello L. Family-centered care for children with cerebral palsy: Conceptual and practical considerations to advance care and practice. J Child Neurol. 2014;29(8):1046–1054.

70. Hadders-Algra M, Boxum AG, Hielkema T, Hamer EG. Effect of early intervention in infants at very high risk of cerebral palsy: a systematic review. Dev Med Child Neurol. 2017;59(3):246–258.

71. Chiu HC, Ada L. Constraint-induced movement therapy improves upper limb activity and participation in hemiplegic cerebral palsy: A systematic review. J Physiother. 2016;62(3):130–137.

72. Hoare BJ, Wallen MA, Thorley MN, Jackman ML, Carey LM, Imms C. Constraint-induced movement therapy in children with unilateral cerebral palsy. Cochrane Database Syst Rev. 2019;4(4):CD004149.

73. Emara HA, El-Gohary TM, Al-Johany AA. Effect of body-weight suspension training versus treadmill training on gross motor abilities of children with spastic diplegic cerebral palsy. Eur J Phys Rehabil Med. 2016;52(3):356-363.

74. Ammann-Reiffer C, Bastiaenen CHG, Meyer-Heim AD, van Hedel HJA. Effectiveness of robot-assisted gait training in children with cerebral palsy: A bicenter, pragmatic, randomized, cross-over trial (PeLoGAIT). BMC Pediatr. 2017;17(1):1–9.

75. Gudjonsdottir, B. & Mercer VS. Effects of a Dynamic Versus a Static Prone Stander on Bone Mineral Density and Behavior in Four Children with Severe Cerebral Palsy. Pediatr Phys Ther. 2002;14:38–46.

76. Gillett JG, Boyd RN, Carty CP, Barber LA. The impact of strength training on skeletal muscle morphology and architecture in children and adolescents with spastic cerebral palsy: A systematic review. Res Dev Disabil. 2016;56:183–196.

77. Armstrong EL, Spencer S, Kentish MJ, Horan SA, Carty CP, Boyd RN. Efficacy of cycling interventions to improve function in children and adolescents with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil. 2019;33(7):1113–29.

78. Moll I, Vles JSH, Soudant DLHM, *et al*. Functional electrical stimulation of the ankle dorsiflexors during walking in spastic cerebral palsy: a systematic review. Dev Med Child Neurol. 2017;59(12):1230–1236.

79. Jackman M, Novak I, Lannin N. Effectiveness of hand splints in children with cerebral palsy: A systematic review with meta-analysis. Dev Med Child Neurol. 2014;56(2):138–147.

80. Rathinam C, Mohan V, Peirson J, Skinner J, Nethaji KS, Kuhn I. Effectiveness of virtual reality in the treatment of hand function in children with cerebral palsy: A systematic review. J Hand Ther. 2019;32(4):426-434.

81. Moll LR, Cott CA. The paradox of normalization through rehabilitation: growing up and growing older with cerebral palsy. Disabil Rehabil. 2013;35(15):1276-1283.

# PARTE 15
# OUTROS

# CAPÍTULO 61

## A NEUROPSICOLOGIA NOS TRATAMENTOS NEUROCIRÚRGICOS

Samanta Fabricio Blattes da Rocha

Rachel Schlindwein-Zanini

### INTRODUÇÃO

No universo das neurociências, a Neuropsicologia ocupa um lugar de crescente importância em especial nas últimas duas décadas. Tem seu foco no entendimento da relação entre o comportamento e o sistema nervoso central em seu funcionamento normal e alterado[1]. O desenvolvimento de métodos para investigar esta relação tem sido uma das grandes contribuições da Neuropsicologia Clínica. Outra contribuição reside no desenvolvimento de modelos teóricos sobre as relações anatomofuncionais dos variados aspectos da cognição e do afeto humanos.

Os avanços da área da avaliação neuropsicológica decorrem dos investimentos em pesquisas na área médica que incluem dados neuropsicológicos, mais frequentes nos últimos vinte anos, do desenvolvimento de modelos estatísticos mais refinados e do desenvolvimento tecnológico, sobretudo no campo da neuroimagem e da genética.

Indo mais além, as ferramentas neuropsicológicas usadas na reabilitação cognitiva e comportamental de indivíduos com lesão cerebral vêm se aprimorando devido aos avanços tecnológicos no campo da informática, entretenimento e da fisiologia e devido aos esforços dos profissionais em produzirem dispositivos com esta finalidade.

No campo das ciências médicas, os recursos da Neuropsicologia passaram a ocupar um lugar importante no diagnóstico de doenças neurológicas, na tomada de decisão médica, na avaliação dos efeitos de intervenções clínicas e neurocirúrgicas e na reabilitação na área das lesões cerebrais adquiridas e das desordens do desenvolvimento neurológico da infância. As abordagens em reabilitação neuropsicológica têm trazido, também, importantes contribuições para a área da psicologia da reabilitação, fornecendo conhecimentos e ferramentas para auxiliar no apoio psicossocial do indivíduo e de sua família. Os avanços das teorias do cérebro, refinamento das análises estatísticas e o investimento em pesquisas médicas que incluem dados neuropsicológicos têm sido determinantes para impulsionar o progresso desta ciência.

A avaliação tradicional de “lápis e papel” tende a ser substituída por avaliação “teleneuropsicológica”[2] realizada através de recursos digitais nos quais os pacientes sejam avaliados remotamente. Os testes neuropsicológicos tendem a ser informatizados, o que torna os procedimentos mais ágeis e precisos. O desenvolvimento de grandes bancos de dados vai possibilitar investigações transculturais. Os estudos funcionais tanto em neuroimagem quanto eletrofisiológicos em estreita colaboração com os constructos cognitivos tendem a gerar grandes conquistas na compreensão do funcionamento da mente humana.

Na prática clínica, a avaliação neuropsicológica vem sendo empregada em algumas especialidades como nas epilepsias, demências, desordens da circulação do fluxo liquórico, acidentes vasculares encefálicos (AVE), traumatismos cranioencefálicos, neoplasias cerebrais e nos distúrbios motores. Na área de pediatria neurocirúrgica, a neuropsicologia traz a compreensão mais detalhada acerca dos efeitos de doenças neurológicas sobre a cognição e o comportamento nas diversas fases

do desenvolvimento infantil. O espectro de atuação é muito amplo, portanto, neste capítulo serão abordados aspectos neuropsicológicos relacionados com as subáreas de distúrbios da circulação do líquido cefalorraquidiano (LCR) da infância à terceira idade (hidrocefalias), AVEs e epilepsias.

## DISTÚRBIOS DA CIRCULAÇÃO DO LCR

Quanto às disfunções que ocorrem nas hidrocefalias infantis (HI), há um consenso de que alterações cognitivas são frequentes tanto nas congênitas quanto nas adquiridas. Devido à multiplicidade de causas da hidrocefalia há uma variedade de doenças associadas, complicações do tratamento e a própria complexidade da população de pacientes dificultando a obtenção de dados conclusivos.

Como é uma doença que implica em tratamento cirúrgico, a evolução dos pacientes está relacionada às complicações cirúrgicas, sequelas neurológicas e evolução pós operatória da hidrocefalia. Vinchon *et al.* [3] (2012), categorizaram estes resultados de acordo com os conceitos gerais: 1) resultado cirúrgico (meia-vida do *shunt*, taxa de mau funcionamento do *shunt*, taxa de infecção e a questão da independência do *shunt*); 2) complicações da endoscopia; 3) mortalidade (tanto relacionada ao shunt quanto a outras causas), 4) morbidade (cognição, sistema motor, visão, epilepsia, problemas neuroendócrinos e fertilidade, dor de cabeça crônica); e 5) resultado social funcional (escolaridade, integração social, estado civil).

A morbidade das HIs, tanto em médio quanto longo prazo, traz consequências diretas sobre a qualidade de vida e sobre a funcionalidade dos indivíduos tratados, tanto no decorrer da própria infância quanto na vida adulta. O acompanhamento sistemático dos aspectos cognitivos, funcionais e comportamentais traz dois benefícios maiores: primeiro, incluir a cognição no controle da evolução do quadro clínico, uma vez que a disfunção cognitiva súbita ou crescente pode indicar um desequilíbrio hídrico intraventricular; segundo, dar subsídios para os pais sobre aspectos do desenvolvimento das funções mentais superiores que precisam de intervenção técnica por profissionais da saúde ou da área da educação.

A investigação neuropsicológica neste campo inclui a anamnese feita com pais e/ou cuidadores, bem como com educadores, no caso das crianças em idade escolar, sob a forma de entrevista semi-estruturada. O histórico do desenvolvimento é fundamental para que o neuropsicólogo possa diferenciar se as disfunções observadas em uma avaliação são resultantes de sequelas anteriores ou se representam novos déficits na vida da criança. É importante ter em mente que complicações pós-operatórias infecciosas ou mecânicas, podem agregar déficits cognitivos àqueles pré-existentes.

As escalas funcionais e comportamentais complementam as informações das entrevistas semi-estruturadas feitas com pais e professores. Harrison e Oakland (2003 e 2015)[3,4] propõem o uso do *Adaptive Behavior Assessment System – 3r ed*, que avalia as habilidades de comportamentos adaptativos das crianças, nos domínios conceitual, social e prático dirigida a pais, professores e cuidadores. É dividida por faixa etária e abrange desde 0 anos até 21 anos, além de ter uma forma autoaplicada voltada para adultos entre 16 a 89 anos. Um instrumento específico para hidrocefalia na infância é a escala de qualidade de vida *Hydrocephalus Outcome Questionnaire* – HOQ desenvolvida por Kulrkarni *et al*. (2004)[5] formada por 51 perguntas que envolvem os domínios: físico, sócioemocional, cognitivo e saúde geral. É uma escala Likert com cinco variações de respostas que vão desde "não é verdade" até "totalmente verdade". Há uma correlação positiva entre a escala cognitivo-HOQ e o QI verbal e lista de palavras[6] e a correlação passa a ser negativa entre a escala cognitiva-HOQ e a escala sócio-emocional-HOQ e a escala comportamental *Child Behavior Checklist for Ages 6–18*, sugerindo que quanto maiores os problemas

comportamentais infanto-juvenis, maior o impacto na qualidade de vida.

As multiplicidades etiológicas e evolutivas colaboram para perfis cognitivos que parecem divergentes, assim como a variação de testes usados para medi-las. Contudo, há fatores em comum entre as hidrocefalias e um dos mais importantes é a ocorrência do aumento da pressão intracraniana, pois sua elevação aumenta o risco de a criança apresentar déficits uma vez que o estresse mecânico afeta o metabolismo cerebral e reduz o nível de neurotransmissores e peptídios neuromodulatórios locais, o que ocasiona disfunção neuronal e consequentes déficits cognitivos[7].

Platenkamp *et al.*[8] levantaram dados sobre a escolarização de 142 crianças recém-tratadas com válvula devido a etiologias diferentes. Isto incluiu mielomeligocele (MMC), dilatação ventricular pós-hemorrágica (DVPH), tumores cerebrais, estenose de aqueduto, cistos, infecções, hidrocefalia externa (HE), hemorragia (não DVPH) e outras etiologias. Observaram que 59% das crianças estavam frequentando escolas normais, 33% estavam incluídas em escolas de educação especial e 7% tinham comprometimento motor e/ou cognitivo graves que as impediam de frequentar a escola. A totalidade de crianças com HE estavam em escola normal, embora 100% delas também apresentassem comprometimento motor. A condição mais prevalente neste grupo foi de MMC (n=39) e 39% das crianças tinha condições de frequentar a escola normal. Através do uso do HOQ verificaram que os escores de "saúde geral" da escala variaram muito entre os subgrupos por etiologia e que os escores do domínio "cognitivo" estavam positivamente correlacionados com o tipo de escola frequentada pelas crianças, independente da origem da hidrocefalia.

Os estudos de crianças com hidrocefalia em decorrência da espinha bífida mostram uma variedade de disfunções que englobam desde aprendizagem verbal, memória de trabalho espacial, alternância de foco atencional, velocidade psicomotora ou em tarefas complexas de sequenciamento[9].

Lindquist *et al.* [10] acompanharam longitudinalmente um grupo de crianças (6 a 17 anos) com HI, devido a causas múltiplas (malformações congênitas, fatores perinatais como hemorragias e infecções, fatores de risco pré ou perinatais sem motivos óbvios ou causas desconhecidas) e que implantaram válvula. Selecionaram deste grupo, 25 indivíduos (quatro tinham epilepsia e quatro paralisia cerebral moderada) que apresentaram QI normal (coeficiente de inteligência medido através da escala de inteligência infantil WISC) e os testaram novamente na vida adulta (30 a 41 anos) através da escala WAIS-III com esse grupo apresentando QI médio 101 (83-120, dentro do intervalo de normalidade) de forma similar aos escores da infância 101 (84 a 124). Apresentou, sobretudo, prejuízo cognitivo na memória de trabalho e na velocidade de processamento mental, porém manteve o coeficiente de inteligência normal na vida adulta, mesmo nos casos de disfunções recorrentes da válvula.

O impacto da hidrocefalia, à medida que as crianças atingem a idade adulta, dependerá do tipo de problema específico que a criança enfrenta e sua gravidade, quais os recursos internos de que ela dispõe para lidar com seus problemas, o suporte familiar e o acesso que ela terá ao sistema de saúde, envolvendo atendimento médico e multiprofissional.

Em jovens adultos com estenose de aqueduto e meningite são observados prejuízos de funções cognitivas variados que dependem do funcionamento dos lobos temporais, parietais e/ou frontais tais como funções visuais, semânticas, memória de trabalho, visuoconstrutiva e funções executivas provavelmente causados pela hidrocefalia [7].

Sob o ponto de vista do *continumm* das fases da vida, a hidrocefalia é mais prevalente na infância, com uma participação importante da mielomelingocele, e na terceira idade, com a hidrocefalia de pressão normal. O número de casos diminui durante a vida adulta[11] e em sua grande maioria são casos de hidrocefalia secundária.

A hidrocefalia do adulto engloba: 1) indivíduos

em transição (diagnosticados e/ou tratados na infância); 2) adultos identificados com hidrocefalia congênita crônica (síndrome da hidrocefalia em adultos jovens e de meia-idade [SHYMA] ou ventriculomegalia manifesta de longa data em adultos [LOVA]); 3) adultos com hidrocefalia adquirida com uma etiologia identificável (por exemplo, hemorragia subaracnoide, trauma cerebral ou infecção); e 4) pacientes com suspeita ou comprovação de hidrocefalia idiopática de pressão normal (HPNI), esta última mais frequente a partir da sexta década de vida.

A hidrocefalia no adulto é menos prevalente do que a infantil e a do idoso[11]; e, habitualmente, são casos de hidrocefalias adquiridas. As duas causas mais prevalentes são de origem vascular e os tumores cerebrais [12,13]. A incidência das causas de hidrocefalias secundárias varia de acordo com as décadas de vida, de forma que meningites e traumatismos cranianos são mais comuns na terceira década de vida, os pseudotumores mais comuns na quarta década, tumores cerebrais e causas vasculares na sexta década e a hidrocefalia normotensa (HPN), mais comum entre as oitava e nona décadas de vida.

As hidrocefalias secundárias (HS) podem agregar déficits cognitivos aos que já foram desencadeados eventualmente pelas causas primárias. Nas situações que estas causas primárias são lesões cerebrais adquiridas (traumáticas ou vasculares) os déficits são mais graves logo após a injúria e tendem a evoluir por recuperação espontânea e/ou com a ajuda de um processo de reabilitação que pode envolver condutas em neuropsicologia, fonoaudiologia, terapia ocupacional e fisioterapia.

No período de recuperação, a ocorrência de novos déficits ou o retrocesso de melhoras já adquiridas podem representar novos eventos neurológicos, dentre os quais o início de uma HS comunicante. A estagnação da melhora durante a reabilitação precoce, discordante com a gravidade da lesão[14], pode ser um sinal precoce de uma HS secundária ao TCE. As anormalidades cognitivas mais comuns e relacionadas com a hidrocefalia incluem dificuldade para iniciar tarefas, lentidão psicomotora, diminuição da atenção e esquecimento.

O impacto destes déficits sobre as sequelas cognitivas é preponderante uma vez que habilidades primárias como a capacidade em manter a atenção e iniciar tarefas são essenciais em qualquer etapa da reabilitação das funções instrumentais (linguagem, orientação espacial e funções visuais) ou executivas (planejamento, controle inibitório e memória de trabalho). Os retrocessos comportamentais devem ser também objeto de atenção nos indivíduos em recuperação neurológica, pois podem ser decorrentes da falha de equilíbrio do fluxo liquórico.

Acima de 65 anos, é comum a ocorrência da hidrocefalia de pressão normal idiopática (HPNI), descrita por Hakim e Adams, em 1965. Situa-se entre as hidrocefalias comunicantes e pode ser classificada como “provável”, “possível” e “improvável” a partir de critérios envolvendo: 1) história clínica; 2) imagem cerebral; 3) achados físicos; e 4) critérios fisiológicos [15,16]. Caracteriza-se pelo aumento gradativo dos ventrículos laterais associado à tríade clássica de sintomas: distúrbio da marcha (hipocinética), alteração cognitiva e incontinência urinária[17]. Habitualmente, o distúrbio da marcha está associado com um segundo sinal (incontinência ou cognição).

O funcionamento cognitivo na HPNI caracteriza-se pela evidência de pelo menos duas das condições seguintes: a) lentidão psicomotora (aumento do tempo de latência); b) redução da velocidade; c) redução da acurácia motora fina; d) dificuldade em manter ou dividir a atenção; e) evocação comprometida, especialmente para eventos recentes; f) disfunção executiva, como comprometimento em procedimentos seriais (múltiplas etapas); g) memória de trabalho; h) abstração; i) *insight;* e j) mudanças comportamentais ou de personalidade[15].

Os transtornos psiquiátricos mais comuns são depressão, mania, agressividade, distúrbio obsessivo-compulsivo e psicoses, incluindo

paranoia, alucinações e distúrbios do controle do impulso[18]. A síndrome asteno-emocional é um quadro comportamental comum na HPNI, assim como o comprometimento do estado de alerta[19].

Mudanças na memória, atenção, habilidades motoras e funções executivas são citadas em muitos estudos[20-23]. Diferentes padrões de dilatação ventricular podem resultar em diferentes tipos de disfunções cognitivas[24-26]. Em termos anatômicos, a perda de memória de trabalho é normalmente atribuída à disfunção do circuito dorso-lateral; estudos de imagem funcional têm associado o mau desempenho em teste de atenção (teste de Stroop) com a ativação alterada de redes neuronais que incluem o córtex pré-frontal dorso-lateral e cingulado anterior[27]. A compressão de fibras parieto-occipitais, por dilatação dos cornos occipitais, pode resultar na predominância de disfunção visuoespacial na HPN[26]. O sistema fronto-estriatal tem sido implicado por alguns investigadores enquanto outros enfatizam a importância de estruturas subcorticais, o que inclui fibras de projeção passando próximo aos ventrículos laterais[28,29].

As funções de marcha e de esfíncteres apresentam melhora precoce (dias) após a cirurgia de derivação e as funções cognitivas evoluem mais tardiamente. Embora 80% dos pacientes submetidos à derivação não retornem ao padrão cognitivo inicial[30,31] observaram melhora importante da cognição dos pacientes aos doze meses após a cirurgia; as melhoras cognitivas prosseguem ocorrendo mesmo ao longo do segundo ano pós-cirúrgico[32]. Isto depende de fatores como tempo de evolução da doença, idade do paciente na data da cirurgia[21,33,34] e existência de comorbidades como doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP) ou demência vascular (DV).

Alguns autores acreditam que a melhora dos prejuízos cognitivos decorre da melhora pós-operatória do sistema de ativação cerebral, da redução da sonolência diurna e melhora da iniciativa[35,36]. A doença avançada, por si só, pode acarretar má resposta à cirurgia, mesmo com o diagnóstico adequado[37-39].

Para seleção dos pacientes que responderão à cirurgia de derivação do LCR há dois grupos de testes: testes de medição da conformidade do espaço cranioespinal ou de resistência ao fluxo de saída do LCR e os testes que medem o efeito temporário da drenagem do LCR, fazendo sua retirada em grandes volumes (20 a 50 ml), por meio de punção lombar (PL) ou da drenagem lombar externa contínua. A técnica de retirada do LCR por PL foi originalmente descrita por Adams[17]. Wilkkelsø *et al.*[40] aprimoraram-na usando métodos quantitativos para avaliar o efeito da PL sobre a marcha e a cognição e ela passou a ser conhecida como *tap test* (TT). É realizada para que se possa simular temporariamente o efeito de uma derivação e analisar o impacto desta drenagem sobre os sintomas da tríade.

Melhoras cognitivas em conjunto com a melhora da marcha devem ser consideradas como fatores preditivos de melhora após o implante da válvula[20,41]. Embora o *tap test* tenha alta especificidade (73 a 100%)[37,40,42-44], sua sensibilidade é baixa (26 a 79%) e muitos esforços têm sido feitos para melhorá-la[45]. O valor preditivo positivo (VPP) do teste fica entre 73% e 100%, ao passo que o valor preditivo negativo (VPN) fica entre 18 e 50%[28,45]. O elevado VPP permite um elevado grau de segurança de resposta favorável ao tratamento cirúrgico quando o TT é positivo. Em contrapartida, o baixo VPN não permite a exclusão segura de indivíduos com TT negativo como não responsivos ao tratamento cirúrgico.

A investigação motora e cognitiva durante o TT apresenta uma grande variação entre os diversos centros no mundo. Protocolos diferem quanto às variáveis avaliadas, quanto ao intervalo de tempo entre a PL e a investigação cognitiva/motora, quanto aos parâmetros usados para classificação de melhoras, quanto ao volume de LCR retirado e quanto ao número de PLs realizadas, o que dificulta a comparação entre os vários centros especializados. Os resultados em relação à função cognitiva, habitualmente, diferem entre os estudos porque os testes usados são variados e alguns autores usam

escalas específicas[34,38,46].

Os testes cognitivos mais frequentemente empregados na investigação durante a realização do TT podem ser vistos na Tabela 1:

| Teste | Função | Estudo |
|---|---|---|
| MEEM | Rastreio | Benejam, Katzen, Saito |
| FAB | Rastreio | Benejam |
| RAVLT | Memória verbal | Benejam |
| Digit Span (DS) | Memória de trabalho | Benejam, Katzen, Saito |
| Teste de Stroop | Atenção | |
| FAR | Fluência verbal lexical | Benejam, Katzen, Saito |
| Cowa - animais | Fluência verbal semântica | Benejam, Katzen |
| CFT | Memória visuo-espacial | Bugalho |
| Purdue pegboard test | Velocidade motora | Benejam, Katzen |
| TMT A/B | Alternância de foco | Benejam, Katzen |

Tabela 1: Testes cognitivos realizados no *tap test*.

LEGENDA: Testes: MEEM - miniexame do estado mental; FAB - bateria de avaliação frontal; Digit Span - teste de dígitos; RAVLT - teste da lista de palavras de Rey; FAS - teste de fluência verbal lexical; COWA - teste de fluência verbal semântica; CFT - teste da figura complexa de Rey; Purdue pegboard test - teste de destreza manual; TMT A/B - teste de trilhas forma A e B.

Fonte: Baseada em Katzen *et al.*, 2011[23]; Benejam *et al.*, 2008[31]; Saito *et al.*, 2011[48].

No exame de TT, a função cognitiva pode apresentar melhora imediata (30 a 60 min) ou, até mesmo, após uma semana[20,34,43,47] depois da PL. Kang *et al.*[49] descreveram um paciente que, inicialmente, havia sido considerado não responsivo ao TT em uma avaliação da marcha com 24h após a PL, mas que evoluiu tardiamente com melhora temporária da marcha (após sete dias) e teve melhora significativa com o implante da válvula[40]. Encontraram relato de melhoras cognitivas após PL, tanto nos períodos entre 30 a 60 min após a PL, como até 12 a 24h após a mesma[40]. A maioria dos estudos sobre o TT que fazem alusão ao tempo usado para avaliar a cognição propõe punção única[34,37,38,40,42,43,47,50,51]. Em nosso centro[52], um protocolo de TT seriado foi desenvolvido no qual os testes de orientação (WMS), RAVLT, teste de Stroop, dígitos, FAR-Animais, CFT, MEEM e FAB foram aplicados. Melhora acentuada foi observada na velocidade de atenção após a primeira PL e após a segunda houve melhora na orientação, memória verbal, atenção, memória visual e no mini-exame do estado mental (MEEM). A melhora significativa em vários domínios cognitivos em um intervalo de tempo tão curto sugeriu que as mudanças são resultantes das punções repetidas e não meramente da passagem do tempo, em especial após a segunda PL.

A melhora cognitiva após a PL e após a cirurgia para implante da válvula já está bem reconhecida, muito embora ainda haja muito a esclarecer sobre sua caracterização e qual o papel que as comorbidades dos idosos, como os quadros demenciais, exercem para refrear esta melhora. Reconhecer o tempo certo para a intervenção cirúrgica nas HPNIs dos idosos, trazendo o maior benefício em termos de reversão e estabilidade de sintomas motores e cognitivos, ainda é um dos grandes desafios a serem vencido.

## ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

O acidente vascular encefálico (AVE) consiste na interrupção brusca do fluxo de sangue para alguma região cerebral, sendo isquêmico (AVEI) ou hemorrágico (AVEH). O comprometimento cognitivo e comportamental (como em memória, linguagem, funções visuoespaciais e executivas, distúrbios de humor e do controle de impulsos) depende de vários fatores, dos quais os principais são: extensão do território cerebral afetado, tipo de evento (hemorragia x isquemia) e tempo decorrente entre o evento e o atendimento, genética, inflamação, neogênese e grau de acometimento do nível de consciência (medido pela escala de coma de Glasgow (ECG) e/ou *National Institute of Health Stroke Scale* – NIHSS). Para Rohde *et al.*[53], o déficit cognitivo pode

permanecer, sendo que após cinco anos do AVE, a prevalência é de 35,6%.

Os fatores de risco incluem hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo, obesidade, sedentarismo, estresse, etilismo e drogadicção, mas a lista de possíveis etiologias é extensa[54]. No caso de indivíduos sobreviventes ao AVE, se estes fatores não forem modificados, acresce-se ainda o impacto potencial da não adesão ao tratamento farmacológico de prevenção secundária [53]. Neste panorama, sequelas comportamentais e/ou traços de personalidade pré-mórbidos podem agravar ou atenuar o comportamento de não adesão ao tratamento pós-AVE.

Algumas complicações neurológicas podem ocorrer nos AVEs, como o edema cerebral, hipertensão intracraniana, hidrocefalia, transformação hemorrágica, crises epilépticas e recorrência precoce[55]. Estes fatores pioram o prognóstico do indivíduo, inclusive no âmbito da cognição e comportamento. Dentre os prejuízos mais marcantes estão as sequelas relacionadas ao comprometimento em áreas irrigadas pelos ramos da artéria cerebral média (em hemisfério dominante), sobretudo no acometimento das funções de linguagem.

As alterações ocorridas após o AVE dependem da extensão da lesão, do hemisfério, da localização como anterior (distribuição da artéria carotídea), ou posterior (circulação vertebrobasilar), e da etiologia (isquêmica ou hemorrágica). Para efetuar a avaliação neuropsicológica, necessita-se da compreensão das disfunções causadas, como, por exemplo, ter conhecimento de que as afasias clássicas resultam de lesão no hemisfério esquerdo do cérebro, enquanto negligência unilateral ocorre na lesão no hemisfério direito[56].

O estudo de Schumacher *et al.* (2020)[57] aponta que há uma consciência crescente de que a afasia após um derrame pode incluir déficits em outras funções cognitivas e que essas são preditivas da recuperação e reabilitação. Há uma gama de regiões do cérebro envolvidas na atenção e no funcionamento executivo, e que esses domínios não linguísticos desempenham um papel importante nas habilidades dos pacientes com afasia crônica. Assim, mesmo diante da importância dos prejuízos linguísticos, a avaliação da cognição não verbal neste grupo de pacientes é fundamental.

A afasia é uma condição prejudicial à qualidade de vida dos sobreviventes dos AVEs e de seus cuidadores. Laberton *et al.* (2020)[58] citaram que o aumento da gravidade do AVE na admissão hospitalar, medido pelo NIHSS, pode prever a perda de qualidade de vida (QDV) subsequente entre sobreviventes do AVE até 12 meses após o evento.

Segundo a *National Stroke Association*, no tocante à reabilitação, 10% dos sobreviventes se recuperam quase integralmente; 25% se recuperam com sequelas mínimas; 40% mostram incapacidade moderada a grave, carente de acompanhamento específico; 10% precisam de tratamento a longo prazo em unidade especializada; 15% falecem pouco após o episódio; e 14% dos sobreviventes têm um segundo episódio ainda ao longo do primeiro ano. Entretanto, *o Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (2002)[59], salienta que através da reabilitação, o paciente com AVE pode readquirir capacidades, aprender novas formas de concretizar certas tarefas e compensar por disfunções residuais, existindo um forte consenso entre os especialistas que o elemento mais importante em qualquer programa de reabilitação é a prática direta, bem orientada e repetitiva.

A reabilitação neuropsicológica é uma intervenção complementar útil na melhora dos déficits cognitivos e psicológicos associados e a qualidade de vida após uma lesão cerebral. Kaur (2020)[60] adotou uma intervenção padronizada, de oito semanas baseada em tarefas focadas, visando áreas de linguagem (compreensão, fluência e nomeação) e cognição (memória de trabalho, atenção e concentração, funcionamento executivo e inibição de resposta). O trabalho resultou em melhora, em especial, da linguagem, qualidade de vida e depressão, embora todas as tarefas tenham

sido eficazes em discriminar o desempenho de sobreviventes dos controles; as melhoras foram medidas por meio da *Indian Aphasia Battery* (IAB), *Stroke-Specific Quality of Life* (SS-QOL), *Hindi version of Stroke Aphasia Depression Questionnaire* (SADQ-H) e a *Visual Analog Scale* (VAS).

Prejuízos de atenção são frequentes em pacientes com AVE. Uma avaliação abrangente deve envolver os dois processos fundamentais: processos intensivos (alerta e vigilância) e atenção seletiva (foco e atenção dividida). Os processos intensivos, de acordo com Leclercq e Zimmermann (2002)[61], são provavelmente pré-requisitos para processos atencionais mais complexos como a seletividade. Além disto, os processos atencionais são necessários para a realização de tarefas cognitivas instrumentais; seu comprometimento constitui um obstáculo à reabilitação neuropsicológica, em especial no que tange à funcionalidade no cotidiano, pois diferentes subprocessos da atenção se localizam em cada um dos hemisférios cerebrais: atenção intrínseca (refere-se ao controle cognitivo do estado de alerta) e atenção sustentada no hemisfério direito ao passo que o estado de alerta fásico (capacidade de elevar o nível geral de atenção mesmo que por um curto período de tempo, em resposta a um estímulo externo) no hemisfério esquerdo.

Embora não haja total consenso sobre esta especialização hemisférica, Spaccavento *et al.* (2019)[62] descrevem tarefas nas quais os processos complexos de atenção estão preferencialmente relacionados com o hemisfério esquerdo. Cabe ressaltar que sintomas cognitivos relacionados com especialização hemisférica como negligência unilateral, anosognosia (hemisfério direito) e quadros de afasia (hemisfério esquerdo) podem apresentar uma sinergia com os déficits atencionais, ocasionando um comprometimento cognitivo mais intenso.

Em tarefas de atenção seletiva, atenção dividida, atenção concentrada e perfil do distúrbio atencional dependerá do local e do lado da lesão cerebral.

No sentido nosológico, é de grande utilidade avaliar a condição do paciente a partir da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF) bem como a partir da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) complementando informações entre si, conforme sugere a Organização Mundial da Saúde (OMS). A CIF agrupa, sistematicamente, diferentes domínios de uma pessoa com uma determinada condição de saúde (o que uma pessoa com dada doença consegue ou não fazer) e a CID-10 fornece informações de base etiológica (OMS, 2004). O uso da CIF após o AVE permite aos profissionais terem uma visão mais ampla do nível de funcionalidade dos pacientes o que facilita o planejamento de condutas em uma perspectiva integralista [63]. Além disso, a avaliação inicial da equipe de reabilitação deve incluir a aplicação da escala funcional de Rankin modificada (mRS) para todos os pacientes com diagnóstico de AVE e o índice de Barthel para os pacientes diagnosticados e em acompanhamento com a equipe de fisioterapia.

O papel dos familiares/cuidadores na assistência aos sobreviventes de AVE é de suma importância e envolvê-los é uma estratégia legítima para melhorar a adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico nestes pacientes.

Para as intervenções nas atividades de vida diária, Requena e Rebok (2019)[64] sugeriram que um atendimento preciso, verifica as circunstâncias (motivacionais), as tarefas que apresentam maior dificuldade, os processos cognitivos ou emocionais envolvidos (memória, tomada de decisões, inibição, iniciativa ou estado de ânimo) e a estrutura cerebral comprometida, permitindo uma avaliação focada na pessoa.

O prognóstico melhor após um AVE é relacionado com a rapidez do diagnóstico inicial e conduta médica apropriada, e implica também em uma avaliação para orientação de familiares e para o planejamento da reabilitação neuropsicológica especializada. A orientação aos familiares e cuidadores é dinâmica, e vai se modificando à

medida que as mudanças decorrentes do processo de reabilitação vão ocorrendo. A disposição necessária à reabilitação física e neuropsicológica, em muitos casos prolongada, pode sofrer abalos ao longo do processo, o que requer atenção às necessidades psicológicas tanto do paciente quanto dos cuidadores. É neste sentido que a psicologia da reabilitação traz ferramentas úteis para lidar com as sensações de fadiga, impotência bem como com a tristeza e a irritabilidade que podem surgir ao longo do processo de reabilitação.

## EPILEPSIAS

A epilepsia é uma das doenças cerebrais graves mais comuns que afetam mais de 50 milhões de pessoas no mundo; 80% delas estão em países em desenvolvimento, e destas, 80 a 90% recebem tratamento inadequado ou nenhum tratamento [65].

A síndrome epiléptica consiste no distúrbio epiléptico marcado pela apresentação frequentemente conjunta de sintomas e sinais clínicos (dados médicos, psicológicos/neuropsicológicos, histórico e caracterização das crises) que deve ser acompanhada do resultado confirmatório de exames complementares (como neuroimagem e eletroencefalograma) e pode ser de fácil manejo ou refratária ao tratamento farmacológico[66].

A epilepsia repercute na vida dos adultos, mesmo quando não é refratária. Samarasekera, Helmstaedter e Reuber (2015)[67] investigaram pacientes por meio de instrumentos de triagem breve, como escala hospitalar de ansiedade e depressão (HADS), EpiTrack (versão 1), questionário ABNAS (AB *Neuropsychological Assessment Schedule*) voltado à percepção subjetiva do desempenho cognitivo e uma versão do ABNAS preenchida por cuidadores (C-ABNAS) para documentar suas opiniões. Os resultados indicaram que os questionários de autorrelato ou relato do cuidador identificam pacientes com epilepsia com comprometimento cognitivo objetivo com mais precisão do que pacientes com cognição intacta. Aqueles sem evidência objetiva de comprometimento cognitivo podem perceber-se como tendo disfunção de memória; esses são os pacientes que mais requerem avaliações subjetiva e objetiva da cognição, incluindo avaliações dos cuidadores, para se estabelecer a natureza de seus sintomas.

As epilepsias refratárias compreendem de 20 a 30% dos casos de epilepsia e constituem desafio clínico[68]. Os dois quadros mais comuns acometem o lobo temporal e lobo frontal. Quando refratária, a epilepsia promove prejuízos ainda mais intensos na cognição (distúrbios de memória, aprendizagem, linguagem e funções executivas) desenvolvimento neuropsicomotor, comportamento (depressão, autonomia, autoestima e socialização) e dinâmica familiar, implicando em cuidados e diagnósticos mais complexos por parte de equipe multiprofissional[69].

Transtornos mentais em pessoas com crises epilépticas (PCEs) ocorrem entre 30% a 70% dos casos[70], com fortes traços neuróticos, como ansiedade, culpa, ruminação, baixa autoestima, comportamento antissocial e somatizações. A depressão é a mais comum das comorbidades associadas à epilepsia do lobo temporal (ELT)[71].

Estima-se que um quarto ou mais das pessoas com epilepsia manifestem psicoses esquizofreniformes, depressão, transtornos de personalidade ou alterações da sexualidade[72]. As crises generalizadas em série podem atuar sobre neurotransmissores dopaminérgicos do lobo temporal, disparando sintomas psicóticos e mimetizando quadros esquizofreniformes por descargas do sistema límbico[73]. Têm importante relação com lobo temporal, que abriga estruturas relacionadas às funções nobres, como memória, aprendizagem, comportamento (medo, raiva, agressividade e prazer), envolvendo circuitos ligados aos processos motivacionais básicos à sobrevivência (por exemplo, sede, fome e sexo) e ao sistema nervoso autônomo.

Os estados psicóticos interictais são mais frequentes que os ictais, podendo ocorrer episódios interictais “esquizofrenia-símiles”, sendo as

alucinações e os delírios paranoides os sintomas psicóticos mais marcantes. Estes, por sua vez, se manifestam principalmente na ausência de alterações do afeto, contrastando com as anormalidades comumente presentes na esquizofrenia[74].

Manifestações cognitivas ou emocionais também podem ocorrer como características semiológicas de crises, e se restringem ao período ictal. A partir da classificação proposta pela ILAE (*International League Against Epilepsy*) os indivíduos podem ter crises do tipo cognitiva (referente a alterações cognitivas específicas durante a crise, como afasia, apraxia, negligência, *déjà vu*, *jamais vu*, ilusões ou alucinações) e emocional (relativa a uma crise focal não motora que pode ter manifestações emocionais, como medo, alegria, manifestações afetivas com expressão emocional sem o componente subjetivo, como o que ocorre em crises gelásticas ou dacrísticas)[75].

É na infância, quando o SNC desenvolve-se rapidamente, a época em que muitas epilepsias interferem no desenvolvimento infantil. Sabe-se que a epilepsia pode respeitar o desenvolvimento intelectual normal, mas também pode ser um importante fator incapacitante, à medida que pode ser acompanhada de graves transtornos mentais, cognitivos e comportamentais[76]. Por essa razão, muitas epilepsias de início idade-dependente, com curso clínico durante a maturação, são consideradas transtornos ao desenvolvimento. Certamente, a idade precoce do início das crises pode interferir no desenvolvimento cerebral e, consequentemente, provocar, em longo prazo, impacto na cognição por inibição na atividade mitótica, afetando a mielinização e reduzindo o número de células, justificando, assim, um pior prognóstico para o desenvolvimento cognitivo nas encefalopatias idade-dependentes[77]. Souza *et al.* (2021)[78] destacaram a relação significativa entre a memória de evocação imediata e tardia e o tipo de crises e escolaridade, respectivamente, sendo relevante a adoção de testagem de rastreio na avaliação da cognição e da memória em pacientes com epilepsia. É importante manter o seguimento global da criança, incluindo a satisfação dos pais, a evolução do desenvolvimento neuropsicomotor e social, as atividades da vida diária, as modificações comportamentais e o rendimento escolar[79].

Quando há sofrimento cerebral precoce no hemisfério dominante, em razão de lesões que promovem crises convulsivas, é comum que a linguagem se distribua de uma forma mais atípica nos hemisférios cerebrais, podendo se localizar no todo ou em parte, no hemisfério contralateral (o direito). A lateralização das memórias segue a mesma lógica: habitualmente a memória verbal de longa duração se localiza no mesmo hemisfério cerebral em que está localizada a linguagem e a memória não verbal no hemisfério contralateral. Nas injúrias precoces que acometem o lobo temporal esquerdo (ELTE), a memória verbal também pode se distribuir de forma atípica. Considera-se que o hemisfério esquerdo, tido como hemisfério dominante, estaria relacionado ao raciocínio lógico, enquanto o hemisfério direito (não-dominante), seria mais voltado as relações perceptivas e espaciais.

Seguindo critérios de tratamento clínico, uma vez constatada a resistência das crises ao tratamento medicamentoso, o paciente pode ser investigado para a correta localização da área responsável pelas crises, utilizando-se o vídeo-EEG para registro das crises, a avaliação neuropsicológica e os exames funcionais e anatômicos de neuroimagem com o objetivo de investigar sua elegibilidade à cirurgia para controle das crises.

A avaliação das epilepsias refratárias do lobo temporal (ELT) considera a especialização funcional hemisférica. O hemisfério direito geralmente é predominante para o processamento de informações não-verbais e o esquerdo frequentemente dominante para o processamento de estímulos que tenham uma conotação linguística, incluindo encadeamento sequencial e analítico dos estímulos. Uma bateria de testes para este fim deve contemplar funções verbais e não-verbais, diferenças no processamento hemisférico, atenção, funções executivas, linguagem e memória. Há instrumentos úteis, como os da família

do *Wechsler Adult Intelligence Scale* – WAIS-R, *Wechsler Memory Scale* – WMS, *Rey-Osterrieth Complex Figure Test* – CFT, *Boston Naming Test* – BNT, Teste de Fluência Verbal, *Rey Auditory Verbal Learning Test* – RAVLT[80], Inventário de Alterações Neuropsicológicas – NEUROPSIC-R[81], questionário de lateralidade, entre outros.

A qualidade de vida se constitui um importante elemento e pode ser estimada através do *Quality of Life in Epilepsy* (QOLIE-10), questionário autoaplicável desenvolvido a partir do QOLIE-89 original. Sajatovic *et al*. (2019)[82] apontam que as intervenções de autocuidado podem melhorar a qualidade de vida, a saúde em geral, minimizar a gravidade de sintomas depressivos e a probabilidade de complicações relacionadas à epilepsia.

## TESTE DO AMITAL SÓDICO (TESTE DE WADA)

O exame das discrepâncias entre as habilidades verbais e visuais/não verbais auxilia a identificar as áreas de disfunção (presumivelmente relacionadas ao foco da crise). Habilidades verbais são usadas como marcador do funcionamento do hemisfério dominante, enquanto habilidades visuoperceptuais/não verbais são utilizadas como marcador para o funcionamento do hemisfério não dominante. Junto à escuta dicótica e às características das crises, essa discrepância também pode auxiliar a determinar o lado dominante na linguagem[83], entretanto outras técnicas fornecem informações mais consistentes.

A investigação pré-operatória para cirurgia de epilepsia pode incluir, além da testagem neuropsicológica, outras modalidades de mapeamento cognitivo, como o teste de Wada[84] (vide revisão histórica em Kundu *et al*., 2019)[85].

O teste de Wada é utilizado para a lateralização das funções de linguagem e de memória[86]. Através da injeção de um anestésico de curta duração via cateterismo na carótida interna, a região cerebral irrigada pela artéria cerebral média é seletivamente anestesiada. Ao anestesiar uma região de um hemisfério cerebral, as homólogas contralaterais passam a trabalhar sozinhas e assim, pode-se estimar sua reserva funcional, ou seja, o que esta região é capaz de executar em termos neurológicos. Na ELT, a função investigada é a memória e o exame funciona como uma simulação de como aquele cérebro se comportaria se estruturas das regiões mesiais temporais fossem retiradas. A lateralização da área da linguagem é crucial uma vez que esta função está relacionada com a lateralização das funções de memória no cérebro, quanto ao tipo de material armazenado (verbal ou não verbal)[87]. Também há variação em relação aos critérios usados para que se considere que um indivíduo passou ou falhou no teste de Wada (reserva contralateral, reserva ipsilateral e assimetria inter-hemisférica)[88].

Originalmente realizado com o amobarbital, na última década tem sido desenvolvido em alguns centros com uso do etomidato, em especial com a população pediátrica[89].

A determinação da área da linguagem já foi em parte substituída pelo uso da ressonância magnética funcional (fMRI) com a grande vantagem de ser um método menos invasivo[90-92]. Embora seja um método altamente concordante com outros indicadores clínicos de lateralidade da linguagem, há também uma alta frequência de divergência entre os achados de fMRI e outros índices clínicos que podem dificultar a determinação da dominância e a tomada de decisão cirúrgica[83].

Embora haja muita discussão sobre a vida útil do teste de Wada[93], ainda é utilizado em casos selecionados, como na esclerose mesial temporal esquerda, ou em lesões neoplásicas quando uma neurocirurgia ablativa tem como alvo o sistema hipocampal do hemisfério cerebral esquerdo. Mais do que lateralizar funções, o teste de Wada estima o nível de reserva funcional, em especial no tocante às funções de memória em estreita correlação com a avaliação neuropsicológica. Neste sentido, os exames menos invasivos da atualidade ainda não substituem ainda totalmente as informações fornecidas pelo teste de Wada.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

No cenário das neurocirurgias, outro aspecto a se considerar é a importância da psicoeducação (apesar de frequentemente negligenciada) para pacientes e suas famílias na adesão ao tratamento clínico bem como nos períodos pré e pós cirúrgicos, uma vez que conduz à percepção de melhores resultados. O estudo de Dicpinigaitis *et al.*[94], em indivíduos com lesões cerebrovasculares, doença degenerativa da coluna, concussão/lesão cerebral traumática, distúrbios de movimento, tumor cerebral, epilepsia e em outros procedimentos eletivos espinhais, detectou aumento na satisfação do paciente após intervenções que incluíram modalidades baseadas em texto (13,3%), em multimídia (incluindo vídeo e *e-book*) (20%), aplicativos interativos em celular e tablet (33,3%), modelos tridimensionais (3D) impressos (20%) e experiências de realidade virtual (VR) imersivas (13,3%). Os procedimentos adotados pelos autores foram variados, incluindo cartas de expectativa, brochura com nomes, fotografias e especialidade/informações de treinamento sobre os profissionais de saúde da equipe, folheto com explicações sobre condição, tratamento, diagnóstico, procedimentos, fatores de risco, físicos e psicológicos após o tratamento, e explicação dos termos-chave de modo facilmente compreensível. Além de recursos multimídia, como vídeos em 3D com representações de doenças cerebrovasculares, *e-book* com informações acerca do consentimento informado, fotos, filmes curtos e perguntas frequentes com respostas escritas em linguagem simples para leigos geram resultados positivos e colocam em evidência o efeito que o processo de psicoeducação tem na vida dos pacientes e familiares.

## REFERÊNCIAS


1 Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. Neuropsychological assessment. 5 ª edição. Oxford University Press; 2012.

2 Brown G. The Past and Future of Neuropsychology: Introduction to a Special Issue. American Psychol Assoc. Podcast. Disponivel em: https://www.apa.org/pubs/highlights/podcasts/episode-27.

3 Vinchon M, Rekate H, Kulkarni AV. Pediatric hydrocephalus outcomes: a review. Fluids Barriers *CNS*. 2012;9(1):18.

4 Harrison P, Oakland T. Adaptive behavior assessment system. 2ª edição. New York: The Psychological Corporation; 2003.

5 Kulkarni AV, Rabin D, Drake JM. An instrument to measure the health status in children with hydrocephalus: the Hydrocephalus Outcome Questionnaire. J Neurosurg. 2004;101(2):134-140.

6 Kulkarni AV, Donnelly R, Shams I. Comparison of Hydrocephalus Outcome Questionnaire scores to neuropsychological test performance in school-aged children. J Neurosurg Pediatr. 2011;8(4):396-401.

7 Bakar EE, Bakar B. Neuropsychological assessment of adult patients with shunted hydrocephalus. J Korean Neurosurg Soc. 2010;47(3):191-198.

8 Platenkamp M, Hanlo PW, Fischer K, Gooskens RH. Outcome in pediatric hydrocephalus: a comparison between previously used outcome measures and the hydrocephalus outcome questionnaire. J Neurosurg. 2007;107(1):26-31.

9 Iddon JL, Morgan DJ, Loveday C, Sahakian BJ, Pickard JD. Neuropsychological profile of young adults with spina bifida with or without hydrocephalus. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(8):1112-1118.

10 Lindquist B, Persson EK, Fernell E, Uvebrant P. Very long-term follow-up of cognitive function in adults treated in infancy for hydrocephalus. Childs Nerv Syst. 2011;27(4):597-601.

11 Isaacs AM, Riva-Cambrin J, Yavin D, *et al*. Age-specific global epidemiology of hydrocephalus: Systematic review, metanalysis and global birth surveillance. PLoS One. 2018;13(10):e0204926.

12 Bir SC, Patra DP, Maiti TK, *et al*. Epidemiology of adult-onset hydrocephalus: institutional experience with 2001 patients. Neurosurg Focus. 2016;41(3):E5.

13 Chahlavi A, El-Babaa SK, Luciano MG. Adult-onset hydrocephalus. Neurosurg Clin N Am. 2001;12(4):753-60.

14 Oberholzer M, Müri RM. Neurorehabilitation of Traumatic Brain Injury (TBI): A Clinical Review. Med Sci (Basel). 2019;7(3):47.

15 Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2005;57(3):S4-16.

16 Williams MA, Relkin NR. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurol Clin Pract. 2013;3(5):375-385.

17 Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal"cerebrospinal-fluid pressure. A treatable syndrome. N Engl J Med. 1965;273:117-26.

18 Pereira RM, Mazeti L, Lopes DCP, Pinto FCG. Hidrocefalia de pressão normal: visão atual sobre a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Revista de Medicina. 2012;91(2):96-109.

19 Tullberg M, Hellström P, Piechnik SK, Starmark JE, Wikkelsö C. Impaired wakefulness is associated with reduced anterior cingulate CBF in patients with normal pressure hydrocephalus. Acta Neurol Scand. 2004;110(5):322-330.

20 Schmidt H, Elster J, Eckert I, *et al*. Cognitive functions after spinal tap in patients with normal pressure hydrocephalus. J Neurol. 2014;261(12):2344-2350.

21 Koivisto AM, Alafuzoff I, Savolainen S, *et al*. Poor cognitive outcome in shunt-responsive idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2013;72(1):1-8.

22 Hellström P, Edsbagge M, Archer T, Tisell M, Tullberg M, Wikkelsø C. The neuropsychology of patients with clinically diagnosed idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2007;61(6):1219-1226.

23 Katzen H, Ravdin LD, Assuras S, *et al*. Postshunt cognitive and functional improvement in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2011;68(2):416-419.

24 Donnet A, Schmitt A, Dufour H, Giorgi R, Grisoli F. Differential patterns of cognitive impairment in patients with aqueductal stenosis and normal pressure hydrocephalus. Acta Neurochir. 2004;146(12):1301-1308.

25 Iddon JL, Pickard JD, Cross JJ, Griffiths PD, Czosnyka M, Sahakian BJ. Specific patterns of cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease: a pilot study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;67(6):723-732.

26 Bugalho P, Alves L, Miguel R, Ribeiro O. Profile of cognitive dysfunction and relation with gait disturbance in Normal Pressure Hydrocephalus. Clin Neurol Neurosurg. 2014;118:83-88.

27 Nee DE, Wager TD, Jonides J. Interference resolution: insights from a metaanalysis of neuroimaging tasks. Cogn Affect Behav Neurosci. 2007;7(1):1-17.

28 Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2005;57(3):S17-28.

29 Eide PK, Brean A. Intracranial pulse pressure amplitude levels determined during preoperative assessment of subjects with possible idiopathic normal pressure hydrocephalus. Acta Neurochir. 2006;148(11):1151-1156.

30 Hellström P, Edsbagge M, Blomsterwall E, *et al*. Neuropsychological effects of shunt treatment in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2008;63(3):527-535.

31 Benejam B, Poca MA, Junqué C, Solana E, Sahuquillo J. Alteraciones cognitivas en pacientes con hidrocefalia crónica del adulto ("normotensiva"). Propuesta de un protocolo para su evaluación clínica [Cognitive impairment in normal pressure hydrocephalus (NPH). A proposal for clinical evaluation protocol]. Neurocirugia (Astur). 2008;19(4):309-321.

32 Friedland RP. 'Normal'-pressure hydrocephalus and the saga of the treatable dementias. JAMA. 1989;262(18):2577-2581.

33 Petersen RC, Mokri B, Laws ER Jr. Surgical treatment of idiopathic hydrocephalus in elderly patients. Neurology. 1985;35(3):307-311.

34 Yamada S, Ishikawa M, Miyajima M, *et al*. Disease duration: the key to accurate CSF tap test in iNPH. Acta Neurol Scand. 2017;135(2):189-196.

35 Caruso R, Cervoni L, Vitale AM, Salvati M. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus in adults: result of shunting correlated with clinical findings in 18 patients and review of the literature. Neurosurg Rev. 1997;20(2):104-107.

36 Tullberg M, Hellström P, Piechnik SK, Starmark JE, Wikkelsö C. Impaired wakefulness is associated with reduced anterior cingulate CBF in patients with normal pressure hydrocephalus. Acta Neurol Scand. 2004;110(5):322-330.

37 Wikkelsø C, Hellström P, Klinge PM, Tans JT; European iNPH Multicentre Study Group. The European iNPH Multicentre Study on the predictive values of resistance to CSF outflow and the CSF Tap Test in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(5):562-568.

38 Ishikawa M, Hashimoto M, Mori E, Kuwana N, Kazui H. The value of the cerebrospinal fluid tap test for predicting shunt effectiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Fluids Barriers *CNS*. 2012;9(1):1.

39 Ishikawa M, Yamada S, Yamamoto K. Early and delayed assessments of quantitative gait measures to improve the tap test as a predictor of shunt effectiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Fluids Barriers CNS. 2016;13(1):20.

40 Wikkelsø C, Andersson H, Blomstrand C, Lindqvist G. The clinical effect of lumbar puncture in normal pressure hydrocephalus. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1982;45(1):64-69.

41 Halperin JJ, Kurlan R, Schwalb JM, Cusimano MD, Gronseth G, Gloss D. Practice guideline: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2015;85(23):2063-2071.

42 Damasceno BP, Carelli EF, Honorato DC, Facure JJ. The predictive value of cerebrospinal fluid tap-test in normal pressure hydrocephalus. Arq Neuropsiquiatr. 1997;55(2):179-185.

43 Walchenbach R, Geiger E, Thomeer RT, Vanneste JA. The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;72(4):503-506.

44 Malm J, Kristensen B, Karlsson T, Fagerlund M, Elfverson J, Ekstedt J. The predictive value of cerebrospinal fluid dynamic tests in patients with th idiopathic adult hydrocephalus syndrome. Arch Neurol. 1995;52(8):783-789.

45 Mihalj M, Dolić K, Kolić K, Ledenko V. CSF tap test - Obsolete or appropriate test for predicting shunt responsiveness? A systemic review. J Neurol Sci. 2016;362:78-84.

46 Kubo Y, Kazui H, Yoshida T, *et al*. Validation of grading scale for evaluating symptoms of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;25(1):37-45.

47 Kahlon B, Sundbärg G, Rehncrona S. Comparison between the lumbar infusion and CSF tap tests to predict outcome after shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;73(6):721-726.

48 Saito M, Nishio Y, Kanno S, *et al*. Cognitive profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2011;1(1):202-11.

49 Kang K, Hwang SK, Lee HW. Shunt-responsive idiopathic normal pressure hydrocephalus patient with delayed improvement after tap test. J Korean Neurosurg Soc. 2013;54(5):437-440.

50 Virhammar J, Cesarini KG, Laurell K. The CSF tap test in normal pressure hydrocephalus: evaluation time, reliability and the influence of pain. Eur J Neurol. 2012;19(2):271-276.

51 Williams MA, Malm J. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Continuum* (Minneap Minn). 2016;22(2):579-599.

52 da Rocha SFB, Kowacs PA, de Souza RKM, Pedro MKF, Ramina R, Teive HAG. Serial Tap Test of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: impact on cognitive function and its meaning. Fluids Barriers *CNS*. 2021;18(1):22.

53 Rohde D, Gaynor E, Large M, *et al*. Cognitive impairment and medication adherence post-stroke: A five-year follow-up of the ASPIRE-S cohort. PLoS One. 2019;14(10):e0223997.

54 Correia JP, Figueiredo AS, Costa HM, Barros P, Veloso LM. Investigação Etiológica do Acidente Vascular Cerebral no Adulto Jovem. Medicina Interna. 2018;25(3):213-223.

55. Gagliardi , Rubens J, Raffin, *et al*. Primeiro Consenso Brasileiro do Tratamento da Fase Aguda do Acidente Vascular Cerebral. Arquivo Neuropsiquiatria. 2001;59(4):972-980.

56. Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, *et al*. Difference in recognition of right and left hemispheric stroke. Lancet. 2005;366(9483):392-3.

57. Schumacher R, Bruehl S, Halai AD, Lambon Ralph MA. The verbal, non-verbal and structural bases of functional communication abilities in aphasia. Brain Commun. 2020;2(2):fcaa118.

58. Labberton AS, Augestad LA, Thommessen B, Barra M. The association of stroke severity with health-related quality of life in survivors of acute cerebrovascular disease and their informal caregivers during the first year post stroke: a survey study. Qual Life Res. 2020;29(10):2679-2693.

59 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Patients with Stroke. Rehabilitation, Prevention and Management of Complications, and Discharge Planning. Guideline 64. 2002.

60 Kaur H, Nehra A, Chopra S, *et al*. Development and Validation of a Comprehensive Neuropsychological and Language Rehabilitation for Stroke Survivors: A Home-Based Caregiver-Delivered Intervention Program. Ann Indian Acad Neurol. 2020;23(2):S116-S122.

61 Zimmermann P, Leclercq M. Neuropsychological aspects of attentional functions and disturbances. In: Leclercq M, Zimmermann P, eds. Applied Neuropsychology of Attention. Theory, Diagnosis and Rehabilitation. Psychology Press; 2002. p. 58–85

62 Spaccavento S, Marinelli CV, Nardulli R, *et al*. Attention Deficits in Stroke Patients: The Role of Lesion Characteristics, Time from Stroke, and Concomitant Neuropsychological Deficits. Behav Neurol. 2019;2019:7835710.

63 Santana MTM, Chun RYS. Linguagem e funcionalidade de adultos pós-Acidente Vascular Encefálico (AVE): avaliação baseada na Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF). CoDAS. 2017; 29(1):e20150284.

64 Requena, C, Rebok G. Avaliação neuropsicológica dos erros e microerros nas atividades da vida diária de idosos. IN: Schlindwein-Zanini, R, Cruz, RM. *Neuropsicologia dos distúrbios motores*. Ed. Pearson. 2019. P. 223-256.

65 Meinardi H, Scott RA, Reis R, *et al.* of the ILAE Commission on the Developing World. The treatment gap in epilepsy: the current situation and the way forward. Epilepsia. 2001;42:136– 49.

66 Schlindwein-Zanini, R. Contexto neuropsicológico e suas repercussões na síndrome epilética. In: Riechi TIS, Valiati MRMS, Antoniuk SA, eds. Práticas em neurodesenvolvimento infantil: Fundamentos e Evidências Científicas – 2ª edição. Curitiba: Ithala; 2017. p. 203-236

67 Samarasekera SR, Helmstaedter C, Reuber M. Cognitive impairment in adults with epilepsy: The relationship between subjective and objective assessments of cognition. Epilepsy Behav. 2015;52:9-13.

68 Meneses MS, Rocha SFB, Simão C, Santos HNHL, Pereira C, Kowacs PA. Vagus nerve stimulation may be a sound therapeutic option in the treatment of refractory epilepsy. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2013;71(1):25-30.

69 Schlindwein-Zanini R, Melo A, Porto Seleme R. Reabilitação neuropsicológica: programa do Núcleo de Neuropsicologia e Saúde - HU/UFSC. In: Schlindwein-Zanini R, Cruz RM, eds. Neuropsicologia dos distúrbios motores. São Paulo, SP: Pearson; 2019. p. 257-310

70 Nowack WJ. Psychiatric disorders associated with epilepsy. 2006 - Last update. Rev Med Minas Gerais. 2008;18(4):S98-S106.

71 Kanner AM. Depression and epilepsy: a new perspective on two closely related disorders. Epilepsy Curr. 2006;6(5):141-146.

72 Cantilino A, Carvalho JA. Psicoses relacionadas à epilepsia: um estudo teórico. Revista Neurobiologia. 2001;64(3-4):109-116.

73 Lee E-K. Periodic left temporal sharp waves during acute psychosis. J Epilepsy. 1998;11:79-83.

74 Kaplan I, Sandock BJ. Compêndio de Psiquiatria. Artes Médicas, Porto Alegre, 1997

75 Fisher RS, Cross JH, French JA, *et al*. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):522-530.

76 Schlindwein-Zanini R, Portuguez MW, Costa DI, Marroni SP, Da Costa JC. Refractory epilepsy: Rebound of Quality of Life of Child and his Caretaker. J Epilepsy Clin Neurophysiol. 2007;13(4):159-162.

77 Visioli-Melo JF, Rotta NT. Avaliação pelo P300 de crianças com e sem epilepsia e rendimento escolar. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2000;58(2).

78 Souza MC, Paulo CO, Miyashiro L, Twardowschy CA. Comparison of screening tests in the evaluation of cognitive status of patients with epilepsy. Dement. neuropsychol. 2021;15(1):145-152.

79 Costa JC, Portela EJ. Tratamento cirúrgico das epilepsias na criança. J. epilepsy clin. neurophysiol. 2006;12(1):32-43.

80 Lezak, MD, Howieson, DB, Bigler, ED, Tranel, D. Neuropsychological assessment. 5ª edição. Oxford University Press; 2012.

81 Schlindwein-Zanini R, Cruz RM, Zavareze TE. A percepção dos professores de Ensino Fundamental sobre a criança com epilepsia na escola em Santa Catarina. J epilepsy clin Neurophysiol. 2011;17(1):7-9.

82 Sajatovic M, Johnson EK, Fraser RT, *et al*. Self-management for adults with epilepsy: Aggregate Managing Epilepsy Well Network findings on depressive symptoms. Epilepsia. 201;60(9):1921-1931.

83 Omisade A, O'Grady C, Sadler RM. Divergence between functional magnetic resonance imaging and clinical indicators of language dominance in preoperative language mapping. Hum Brain Mapp. 2020;41(14):3867-3877.

84 Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. J Neurosurg. 2007;106(6):1117-1133.

85 Kundu B, Rolston JD, Grandhi R. Mapping language dominance through the lens of the Wada test. Neurosurg Focus. 2019;47(3):E5.

86 Rocha SFB, Meneses MS, Kowacs PA, Simão C, Larocca H, Hunhevicz SC. O methohexital sódico (Brevital®) no teste de Wada: relato de dois casos. *J. epilepsy clin*. neurophysiol. 2005;11(2):87-90.

87 Vingerhoets G, Miatton M, Vonck K, Seurinck R, Boon P. Memory performance during the intracarotid amobarbital procedure and neuropsychological assessment in medial temporal lobe epilepsy: the limits of material specificity. Epilepsy Behav. 2006;8(2):422-428.

88 Rathore C, Alexander A, Sarma PS, Radhakrishnan K. Memory outcome following left anterior temporal lobectomy in patients with a failed Wada test. Epilepsy Behav. 2015;44:207-12.

89 Gulati P, Jain P, Lou Smith M, *et al*. Reliability and safety of Etomidate speech test in children with drug resistant focal epilepsy. Epilepsy Res. 2019;156:106150.

90 Szaflarski JP, Gloss D, Binder JR, *et al*. Practice guideline summary: Use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 20174;88(4):395-402.

91 Ishikawa T, Muragaki Y, Maruyama T, Abe K, Kawamata T. Roles of the Wada Test and Functional Magnetic Resonance Imaging in Identifying the Language-dominant Hemisphere among Patients with Gliomas Located near Speech Areas. Neurol Med Chir. 2017;57(1):28-34.

92 Trimmel K, Caciagli L, Xiao F, *et al*. Impaired naming performance in temporal lobe epilepsy: language fMRI responses are modulated by disease characteristics. Journal of neurology. 2021;268(1):147–160.

93 Quigg M. The Wada test: the best steam engine on the tracks. Epilepsy Res. 2019;156:106157.

94 Dicpinigaitis AJ, Li B, Ogulnick J, McIntyre MK, Bowers C. Evaluating the Impact of Neurosurgical Educational Interventions on Patient Knowledge and Satisfaction: A Systematic Review of the Literature. World Neurosurg. 2020;147:70-78.

# CAPÍTULO 62

# APLICAÇÕES CLÍNICAS DE MODELOS DE MANUFATURA ADITIVA EM NEUROCIRURGIA

**André Giacomelli Leal**

**Lorena Maria Dering**

**Matheus Kahakura Franco Pedro**

**Beatriz Luci Fernandes**

**Mauren Abreu de Souza**

**Percy Nohama**

## INTRODUÇÃO

Os contínuos avanços nas ciências da computação trouxeram novas perspectivas para o campo da medicina. A possibilidade de visualização dos órgãos internos por ultrassonografia (US) e tomografia computadorizada (TC) foi acompanhada de um avanço significativo, com melhor definição das imagens por meio da ressonância magnética (RM), e os horizontes médicos tornaram-se mais amplos. Recentemente, tornou-se possível alterar o formato do banco de dados bidimensionais (2D) tornam-se imagens tridimensionais (3D). Desde então, com o aprimoramento da miríade de *hardwares* e *softwares*, a imagem médica virtual 3D tornou-se mais conveniente, fácil de usar e com melhor resolução e interação com o usuário[1,2].

Os avanços tecnológicos foram impulsionados pelas necessidades da indústria e, atualmente, pelo advento das técnicas de manufatura aditiva (MA). Isso, no campo da medicina, permite a produção de modelos 3D de estruturas humanas, denominados biomodelos, a partir de dados adquiridos em exames de imagem[1,3].

Atualmente, a MA tem sido utilizada por médicos para melhorar a precisão do diagnóstico e do planejamento cirúrgico, além de ser uma ferramenta de ensino para estudantes e residentes. Além disso, é particularmente útil para os cirurgiões, uma vez que as imagens 2D podem não ser facilmente compreendidas em relação às estruturas anatômicas e irregularidades anatômicas complexas[4].

É notório que os exames de imagem disponíveis podem garantir aos cirurgiões uma boa visualização da morfologia dos órgãos; entretanto, em algumas ocasiões, não são eficazes para o planejamento cirúrgico adequado. Embora os gráficos digitais tenham se tornado muito semelhantes à realidade, a simulação de um procedimento cirúrgico ainda é difícil e está longe de ser aplicada, mesmo quando tecnologias avançadas são adotadas. Simuladores de realidade virtual foram desenvolvidos para cirurgia neurológica na tentativa de solucionar esse problema. No entanto, eles são baseados em um uso extensivo de gráficos com *feedback* tátil limitado. Apesar de fornecer imagens virtuais 3D, a interpretação dessas imagens depende do raciocínio do cirurgião, que precisa transformar as imagens 2D em imagens virtuais 3D. Por outro lado, modelos reais de estruturas cerebrais podem fornecer uma expressão tátil, sem a necessidade de qualquer capacidade visuoespacial do cirurgião para processar as imagens 2D, uma vez que um modelo 3D real e palpável está disponível[5].

Na área cirúrgica, a aplicação da MA atinge especialidades como Cirurgia Bucomaxilofacial, Otorrinolaringologia (ORL), Ortopedia, Cirurgia Cardíaca e Neurocirurgia.

Na Cirurgia Bucomaxilofacial, os modelos 3D são aplicados no planejamento cirúrgico de pacientes

ortognáticos, uma vez que a anatomia e os procedimentos nesta área são bastante complexos. As tecnologias de impressão tridimensional fornecem melhores resultados funcionais e estéticos e maior satisfação dos pacientes devido ao planejamento cirúrgico preciso[6–9].

Na área de ORL, os procedimentos podem representar desafios significativos, mesmo para os cirurgiões mais experientes, durante a ressecção de doenças tumorais infiltrativas e para a reconstrução de estruturas anatômicas, principalmente na abordagem endoscópica e nas doenças da base do crânio. O uso da MA permite a produção de modelos paciente-específicos, proporcionando melhor planejamento cirúrgico e simulação pré-operatória.

Já na Ortopedia, essa tecnologia afetou principalmente o planejamento cirúrgico, sendo aplicada em lesões de coluna, quadril, pelve e ombro. Além disso, próteses sob medida podem ser adaptadas à anatomia de cada indivíduo[11].

As doenças cardiovasculares também obtêm benefícios, uma vez que os biomodelos podem desempenhar um papel importante no diagnóstico e tratamento. A tecnologia é particularmente útil para intervenções cirúrgicas e endovasculares, como o implante de endopróteses arteriais. Da mesma forma, na literatura, muitos relatos descrevem o uso de biomodelos no tratamento de doenças valvares[12-14].

No que tange à Neurocirurgia, a MA tem inúmeras aplicações, que serão apresentadas em detalhes a seguir.

## MANUFATURA ADITIVA: CONCEITO

Desde o seu início, na década de 1980, a MA foi revolucionária no desenvolvimento de objetos. Anteriormente denominada prototipagem rápida, a manufatura aditiva é popularmente conhecida como impressão 3D e designa um conjunto de tecnologias para a fabricação de objetos físicos diretamente de um banco de dados gerado por projeto auxiliado por computador. Esses métodos são bastante peculiares, uma vez que os materiais podem ser unidos, camada por camada, com o objetivo de constituir o objeto projetado[3].

O termo "rápido" associado a esses processos é relativo, uma vez que a construção de alguns protótipos pode levar de 2 a 72h dependendo do tamanho e da complexidade do objeto[15-17].

Um *software* específico, que consiste na interface entre o modelo 3D (CAD) e a máquina MA, decompõe o modelo CAD em várias camadas finas, que são empilhadas uma a uma. O processo de MA combina camadas de material com o objetivo de criar um objeto sólido. A criação de objetos com características internas complicadas é realizada pela natureza aditiva desse processo, que não pode ser realizada por outros processos como, por exemplo, usinagem, fresagem e furação, que são processos subtrativos[18,19].

A impressão tridimensional consiste em um processo de construção de objetos 3D a partir de um arquivo digital. Neste processo, um objeto digital 3D é criado usando o *software* de *design* (CAD). Esses objetos 3D digitais são salvos em um arquivo cujo formato é reconhecido pela impressora 3D (geralmente, no formato STL)[20]. Todos os processos de MA existentes, até agora, consistem em cinco estágios básicos (Figs. 1, 2 e 3):

1. criação de um modelo CAD do objeto que está sendo projetado;
2. conversão do arquivo CAD em arquivo STL;
3. decomposição do arquivo STL em finas camadas transversais;
4. construção física do modelo, empilhando uma camada sobre outra; e
5. limpeza e acabamento do modelo.

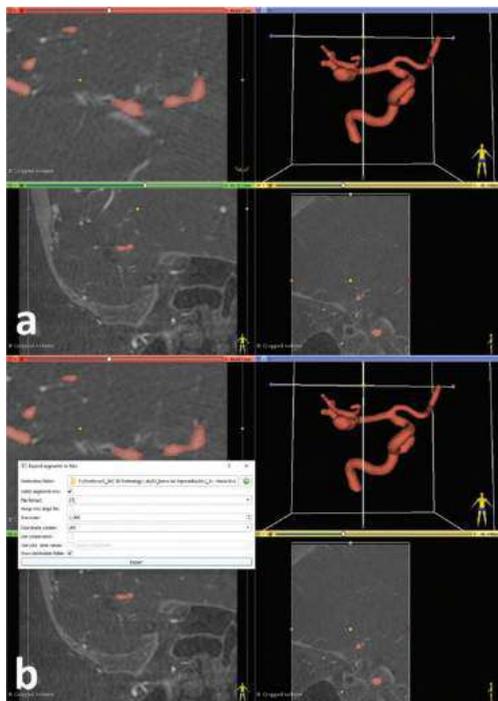



Figura 1: A. criação do modelo CAD do objeto que está sendo projetado; B. conversão do arquivo CAD em arquivo .STL.

Fonte: Os autores, 2021.

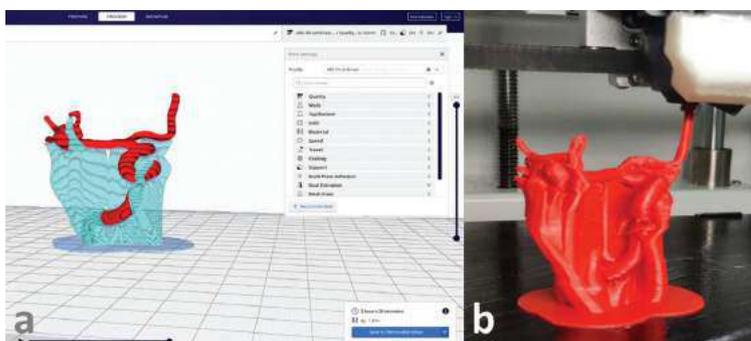



Figura 2: A. decomposição do arquivo .STL em finas camadas tranversais; B. construção física do modelo, empilhando uma camada sobre a outra.

Fonte: Os autores, 2021.

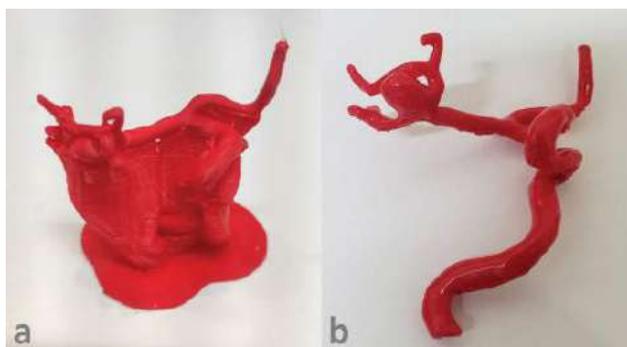



Figura 3: A, B. finalização do modelo.

Fonte: Os autores, 2021.

Nesta tecnologia, vários processos de produção diferentes estão envolvidos. Dependendo do processo de impressão 3D, a produção do modelo pode ser classificada em 7 categorias, de acordo com a norma ISO/ ASTM 52900 (2015)[19,21-23]:

1. jateamento de aglutinante: quando um agente de ligação líquido é seletivamente depositado para unir materiais em pó;
2. deposição de energia dirigida: um processo no qual a energia térmica focalizada é usada para fundir materiais por fusão à medida que são depositados;
3. extrusão de material: quando um material é dispensado seletivamente através de um bico ou orifício;
4. jateamento de material: um processo no qual gotículas de material de construção são seletivamente depositadas;
5. fusão do leito de pó: quando a energia térmica funde seletivamente regiões de um leito de pó;
6. laminação de folhas: um processo no qual folhas de material são unidas para formar uma parte; e
7. fotopolimerização em cuba: quando um foto polímero líquido em uma cuba é curado seletivamente por polimerização ativada por luz.

## MANUFATURA ADITIVA EM NEUROCIRURGIA

Os procedimentos cirúrgicos em Neurocirurgia podem representar desafios substanciais mesmo para os cirurgiões mais experientes, principalmente em cirurgias vasculares e da base do crânio. Esses desafios aumentam ao lidar com lesões localizadas dentro ou perto de estruturas críticas do cérebro, ou lesões anatomicamente complexas.

Desde sua introdução na Neurocirurgia, em 1999[24], a impressão 3D tem demonstrado sua capacidade de auxiliar em procedimentos neurocirúrgicos. A compreensão das estruturas

cerebrais é aprimorada com o uso de biomodelos 3D antes da cirurgia. Além disso, a impressão 3D configura uma oportunidade promissora para o treinamento pré-operatório do neurocirurgião. Sabe-se que a manipulação excessiva de nervos ou vasos intracranianos durante a ressecção de um tumor cerebral, por exemplo, retarda a cirurgia e constitui um fator que pode acarretar déficits neurológicos, que, por vezes, são irreversíveis[25].

Hoje, na prática cirúrgica, a disponibilidade de uma cirurgia guiada por imagem configura um componente no desenvolvimento de habilidades cirúrgicas[26]. Ademais, os sistemas de realidade virtual (VR) para simulação cirúrgica demonstram resultados promissores[27].

No entanto, esses sistemas geralmente são caros e fornecem apenas *feedback* tátil limitado. No Brasil, o uso de espécimes de cadáveres ainda é muito restrito, pois depende da disponibilidade de recursos, além das questões de risco biológico. Por outro lado, estudos em animais levantam questões éticas e nem sempre podem fornecer uma representação realista da anatomia humana.

A projeção e fabricação de biomodelos anatômicos são motivadas pela necessidade de modelos realistas e reprodutíveis para planejamento cirúrgico, treinamento e simulação. O desenvolvimento de modelos 3D tem o potencial de proporcionar uma série de vantagens para a Neurocirurgia, como uma perspectiva educacional para médicos e pacientes, e até mesmo possibilitar uma simulação cirúrgica.

Os estudos envolvendo impressão 3D em neurocirurgia estão concentrados em três áreas principais: 1) criação de modelos anatômicos sob medida para planejamento e treinamento; 2) desenvolvimento de dispositivos e materiais para o tratamento de doenças neurocirúrgicas; e 3) implantes biológicos para engenharia de tecidos[28].

Os biomodelos são extremamente úteis em vários ramos da Neurocirurgia. Podemos destacar a utilização em cirurgias espinhais, cerebrovasculares, endovasculares, neuro-oncológicas, neuropediátricas e funcionais.

As diretrizes ideais para a aquisição de imagens de TC foram avaliadas e determinaram que as imagens adquiridas deveriam ter uma espessura de 2 mm, e esses dados foram adaptados para a criação de modelos 3D[29,30].

Porém, com os avanços das tecnologias de TC e impressora 3D, as imagens adquiridas apresentam cortes mais finos (0,6 mm), conforme apresentado em artigo por um dos autores (Leal AG) deste estudo[17], e podem gerar modelos com mais detalhes e precisão.

Além disso, a ressonância magnética(RM) foi avaliada para aquisição de dados 3D, mas os modelos resultantes eram de qualidade inferior quando comparados com os biomodelos derivados da TC. No entanto, quando o cérebro é prototipado, as imagens de RM são mais adequadas devido à baixa definição da TC para tecidos moles[31].

Biomodelos de aneurismas intracranianos (AI) têm sido estudados para planejamento pré-operatório e treinamento cirúrgico[32-34]. Alguns estudos publicados relataram que os biomodelos eram anatomicamente precisos quando comparados com a anatomia real do paciente adquirida por meio de imagens de angiografias cerebrais[35-37]. Dentre esses estudos, um dos autores do presente estudo (Leal AG) pode ser citado (Fig. 4)[17].

Figura 4: Aneurisma de artéria comunicante anterior (flecha).

Fonte: Os autores, 2021.

Sabe-se que uma das principais dificuldades durante o tratamento microcirúrgico dos AIs consiste na escolha adequada do clipe a ser utilizado, devido às variabilidades anatômicas e às peculiaridades de cada aneurisma. Também é de conhecimento geral que os AIs apresentam pescoços largos e/ou complexos e que o planejamento cirúrgico é essencial[38] para evitar a manipulação excessiva dos vasos intracranianos e um tempo cirúrgico prolongado, fatores que podem predispor à ruptura aneurismática intraoperatória[39]. Portanto, o planejamento pré-operatório em modelos físicos (não virtuais) que reproduzem a anatomia cirúrgica é extremamente útil (Figura 5).

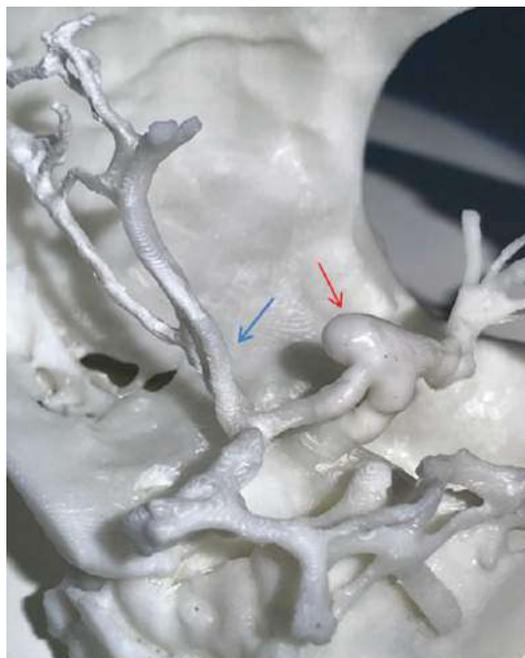



Figura 5: Modelo de aneurisma para escolha do clipe cirúrgico. Porções flexível (flecha vermelha) e rígida (flecha azul).

Fonte: Os autores, 2021.

Embora estudos publicados[40–42] já tenham demonstrado a utilidade dos biomodelos na seleção pré-operatória do clipe cirúrgico, ainda faltam estudos com uma avaliação objetiva da eficácia da modelagem 3D para o planejamento e treinamento cirúrgico. Este projeto foi publicado recentemente pelos autores do presente estudo (Figura. 6)[43].

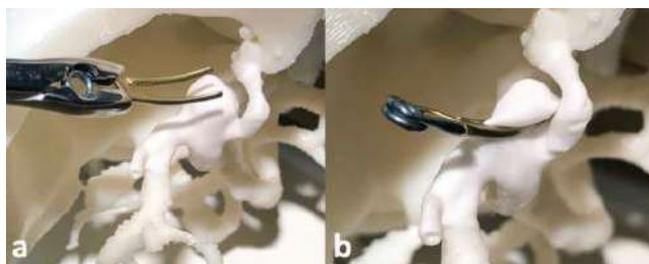



Figura 6: A. modelo de aneurisma antes) e B.depois da clipagem.

Fonte: Os autores, 2021.

Em relação às doenças cerebrovasculares, um estudo com biomodelos 3D e malformações arteriovenosas (MAVs) demonstrou que o tempo intraoperatório foi reduzido, confirmando que os

modelos impressos contribuíram para o planejamento cirúrgico[44]. A tecnologia de manufatura aditiva é utilizada para confeccionar modelos 3D de MAVs e facilitar a conversa pré-operatória com o paciente, além ser um instrumento útil para a educação de jovens cirurgiões[45,46].

A endarterectomia carotídea (EC) também entrou na era da MA. Antes disso, a CE dependia da exposição cirúrgica dos pacientes. Este procedimento exige um cirurgião experiente e com baixíssima incidência de complicações. O alto risco desse procedimento, bem como a diminuição do número dessas cirurgias realizadas anualmente devido ao advento da técnica endovascular, criou uma lacuna na formação de jovens neurocirurgiões e cirurgiões vasculares. Modelos 3D para a simulação de EC fornecem um treinamento abrangente e permitem que os residentes obtenham habilidades antes de operar um paciente[47].

Da mesma forma, os biomodelos também foram validados para planejamento pré-operatório no tratamento endovascular de doenças vasculares com moldagem por microcateter[48,49] e no tratamento endovascular de estenose arterial intracraniana[50].

Modelos tridimensionais foram usados em tumores cerebrais para avaliar a associação entre tecidos neoplásicos saudáveis e adjacentes e ajudar a delinear as bordas da ressecção. A impressão tridimensional de tumores cerebrais usa a fusão de imagens de TC e RM como base, melhorando a compreensão anatômica.

Atualmente, o planejamento pré-operatório neuro-oncológico é baseado em exames de imagem, principalmente na RM, já que esta fornece imagens detalhadas dos tecidos cerebrais. O uso de técnicas de perfusão e tractografia também pode fornecer detalhes importantes para a escolha da abordagem a ser utilizada pelo neurocirurgião. Da mesma forma, a estereotaxia e a neuronavegação passaram a facilitar o planejamento pré e intraoperatório, uma vez que fornecem a localização das estruturas intracranianas, em tempo real, nos exames de imagem previamente adquiridos[51]. Porém, mesmo que essas imagens forneçam detalhes importantes para o planejamento pré-operatório, algumas dificuldades ainda persistem na diferenciação entre as lesões tumorais e as estruturas cerebrais subjacentes. A tecnologia de manufatura aditiva permitiu que os dados de RM fossem traduzidos em biomodelos feitos sob medida, descrevendo a relação entre tumor, vasculatura e tecido cerebral, facilitando o entendimento e, consequentemente, resultando no planejamento do tratamento mais eficaz[52].

A validade dessa técnica foi confirmada por relatos de planejamento pré-operatório por meio da tractografia em modelos 3D, principalmente quando utilizada em cirurgias de ressecção tumoral complexas, como as de gliomas. Os gliomas difusos de baixo grau são tumores infiltrativos que permeiam as estruturas corticais e subcorticais do cérebro. O entendimento das relações anatômicas, caso a caso, é fundamental para o sucesso da terapia neurocirúrgica. A MA com base em imagens de tractografia pode aprimorar as habilidades do cirurgião para planejar e tratar esses tipos de lesões. Esse processo pode reduzir o tempo cirúrgico e contribuir para aumentar a segurança do paciente em cirurgias de ressecção de tumor quando os tratos nervosos estão envolvidos ou fazem parte da abordagem do tumor[53].

As cirurgias de tumores de base do crânio também se beneficiam do uso de MA devido à extrema dificuldade de abordagem cirúrgica e à complexidade anatômica[54,55]. Nessas lesões, áreas mais profundas não são visíveis nos modelos prototipados confeccionados com materiais opacos. As técnicas de fabricação aditiva foram aprimoradas ao longo dos anos e, agora, materiais translúcidos podem ser impressos proporcionando uma melhor visualização das estruturas envolvidas com a lesão[56].

O uso da impressão 3D trouxe o desenvolvimento de simuladores criados a partir da construção do crânio, com todos os seus componentes, utilizando uma variedade de materiais com consistência e densidade muito próximas da

realidade. A tecnologia Polyjet se tornou o método preferido para imprimir dispositivos para essa finalidade[57].

Uma das indicações mais simples da tecnologia MA estava no desenvolvimento de moldes para reconstrução de defeitos ósseos cranianos. Em Neurocirurgia, é conhecida a necessidade de grandes craniotomias para descompressão cerebral nos casos de traumas ou acidente vascular encefálico isquêmico extenso, quando o edema pode causar aumento expressivo da pressão intracraniana. Rotineiramente, após a fase aguda, o fechamento do defeito ósseo (cranioplastia) é realizado com metilmetacrilato, que é manipulado pelo cirurgião no intraoperatório[58-61]. No entanto, a cranioplastia de grandes defeitos ósseos nem sempre resulta em resultados estéticos adequados. Portanto, moldes 3D feitos sob medida para cranioplastia são muito úteis.

Recentemente, a impressão 3D também tem sido utilizada em neurocirurgia pediátrica, como no caso da correção cirúrgica da meningoencefalocele. Essa doença é rara, e poucos neurocirurgiões pediátricos se sentem confortáveis em realizar esse tipo de cirurgia. Nesse contexto, o uso de biomodelos é fundamental para estabelecer técnicas cirúrgicas confiáveis e seguras para cada caso. A relação anatômica entre o cérebro e o crânio pode ser representada por biomodelos, demonstrando claramente as lesões envolvidas. A tecnologia de impressão 3D por adição permite o planejamento prévio da abordagem cirúrgica e o desenvolvimento de estratégias para lidar com diversos intraoperatórios de alto risco. Os modelos impressos tridimensionais oferecem não apenas uma visão melhor do processo de planejamento, mas também fornecem informações substanciais para aumentar a precisão da reconstrução cirúrgica em cirurgias de meningoencefalocele[62].

Na Neurocirurgia pediátrica, o curto tempo anestésico, bem como a redução da exposição radiológica e da perda sanguínea, são muito importantes. Observou-se que, com a utilização de modelos 3D, o tempo de cirurgia foi reduzido quando comparado com procedimentos que não utilizavam essa tecnologia[63].

Assim como a correção cirúrgica da meningoencefalocele, as cirurgias para reconstrução do crânio devido à craniossinostose também se beneficiam de modelos manufaturados (Figura 7). A craniossinostose é uma doença complexa, geralmente envolvendo ossos orbitais e faciais, juntamente com deformidade craniana. Às vezes, o tratamento cirúrgico é desafiador e quase sempre requer abordagem multidisciplinar, com associação de neurocirurgião e cirurgião plástico. A complexidade desta cirurgia reside nas múltiplas possibilidades de reconstruções, que se beneficiariam das definições pré e intraoperatórias da biometria e da estética. A impressão tridimensional transforma o planejamento virtual em réplicas anatômicas do crânio, que podem ser manipuladas e encaixadas, como um quebra-cabeça, para encontrar a melhor forma de reconstrução[64,65].

Figura 7: Modelo de craniossinostose.

Fonte: Os autores, 2021.

As cirurgias para ressecção e reconstrução craniana por displasia fibrosa – um desenvolvimento patológico benigno do osso – também podem ter seu planejamento auxiliado por modelos 3D[66]. Outro procedimento neurocirúrgico comum de interesse para o desenvolvimento de simulação utilizando

MA é a ventriculostomia de terceiro ventrículo endoscópica (ETV).

A terceira ventriculostomia endoscópica e as cirurgias de biópsia intraventricular são procedimentos cujo treinamento é particularmente complicado devido ao número relativamente pequeno de casos e pelas técnicas envolvidas diferentes das utilizadas na Neurocirurgia convencional. Modelos impressos tridimensionais podem simular o cenário para procedimentos neuroendoscópicos, permitindo um ensino seguro e eficaz de forma realista e repetitiva[67]. Um avanço importante em alguns desses dispositivos de simulação é a adição de um sistema ventricular cheio de líquido que pode fornecer pressões ventriculares variáveis[68].

As cirurgias endoscópicas transnasais também têm sido outra área importante e pioneira no emprego da impressão 3D na simulação cirúrgica. Uma simulação física pode reproduzir a anatomia complexa da fossa anterior e fornecer maneiras úteis de apreender as habilidades necessárias em um cenário seguro e eficaz[69,70]. Usando eletrodos implantáveis, o cirurgião avalia a área cortical epileptogênica e pode ter a localização do implante definida através de modelos 3D[71].

Na literatura, um número crescente de artigos descreve o uso da impressão 3D para cirurgias de coluna nos últimos anos. Uma recente revisão sistemática sobre as aplicações da MA na cirurgia da coluna vertebral encontrou mais de 2.400 artigos sobre o assunto e concluiu que a impressão 3D está rapidamente se tornando intimamente integrada com intervenções cirúrgicas na coluna vertebral. Atualmente é utilizada para planejamento cirúrgico e orientação intraoperatória, além de auxiliar na confecção de próteses sob medida. A tecnologia permite a redução do tempo cirúrgico e melhores resultados cirúrgicos (Figura 8)[72-74].

Figura 8: Biomodelo de coluna lombar.

Fonte: Os autores, 2021.

Benefícios clínicos como melhora do diagnóstico, redução do tempo de fluoroscopia, redução do tempo cirúrgico, diminuição do sangramento intra-operatório, melhor comunicação da equipe cirúrgica e menor índice de mau posicionamento dos parafusos foram relatados[8,74,75].

Os parafusos pediculares são rotina para neurocirurgiões de coluna, pois são a forma mais eficaz de estabilizar as vértebras[76]. No entanto, as técnicas tradicionais de implantação estão associadas a muitos problemas e apresentam alto risco de violação do pedículo, podendo causar casos potencialmente fatais danos neurovasculares[77]. A orientação tridimensional pode oferecer uma maneira alternativa, simples, conveniente e de baixo custo de melhorar a precisão do posicionamento dos parafusos pediculares.

Atualmente, uma das aplicações mais importantes da impressão 3D em cirurgia de coluna vertebral é a capacidade de fabricar os implantes sob medida para o paciente. Primeiramente, é realizado um exame de imagem e uma prótese específica para o paciente pode ser prototipada. Apesar de sua inovação, esse processo ainda é muito caro[78,79].

A impressão tridimensional com material à base de gesso foi utilizada para confeccionar um modelo anatômico físico e não virtual da coluna lombossacra de acordo com a imagem da TC. Esses modelos podem ser usados para realizar uma variedade de procedimentos, incluindo intervenções no tratamento da dor, como bloqueios epidurais e das raízes dos nervos, injeções de facetas e tampão em casos de hipotensão do líquido cefalorraquidiano (LCR)[80].

As anomalias da articulação craniovertebral podem ser muito difíceis de serem tratadas cirurgicamente. As informações pré-operatórias sobre anomalias ósseas, o trajeto das artérias vertebrais, o tamanho dos pedículos ósseos e a localização dos forames transversais são importantes para os cirurgiões. Os tamanhos das placas e parafusos a serem utilizados, bem como o ângulo de inserção do parafuso, podem ser calculados com base nos dados dos modelos[81,82].

Além disso, esta técnica pode ser aplicada no tratamento da invaginação basilar atlantoaxial e deslocamento. A impressão tridimensional pode fornecer informações detalhadas sobre as anormalidades da estrutura óssea e do trajeto da artéria vertebral. É útil para configurar a estratégia cirúrgica e projetar o ponto de acesso e a via do parafuso, evitando consequentemente lesões da artéria vertebral e da medula óssea[83].

As técnicas de neuromodulação podem fornecer um tratamento analgésico para pacientes com dor crônica. Às vezes, essas técnicas de tratamento podem falhar devido a um erro no acesso ao espaço peridural. A impressão tridimensional pode fornecer informações adicionais para melhorar as chances de acesso quando a anatomia está distorcida[84].

## IMPRESSÃO 3D NA PRÁTICA CLÍNICA NEUROLÓGICA

Embora a impressão 3D seja intuitivamente atrativa, existem várias barreiras para sua implementação generalizada. O processo de construção do modelo pode ser parcialmente automatizado, mas para uso clínico, alguns cuidados devem ser tomados durante esse processo. A qualidade final dos biomodelos depende da qualidade da imagem adquirida nos exames de imagem cerebral. Uma análise cuidadosa é necessária quando a segmentação é feita manualmente, devido à complexidade, aos tamanhos reduzidos e aos percursos irregulares das estruturas cerebrais. A manipulação especializada dos programas de segmentação por MA, imagem e técnicos de geração de arquivos em 3D é de extrema importância. O conhecimento técnico de sistemas operacionais e *software* de segmentação é de importância crucial.

A qualidade final do biomodelo depende das diversas etapas de sua produção, desde a aquisição das imagens por meio de tomografia computadorizada(TC) e RM até a impressão final propriamente dita. A qualidade dos equipamentos utilizados também influencia no resultado das peças. As maiores discrepâncias na produção dos biomodelos correspondem às suas dimensões, que estão relacionadas à espessura de cada corte impresso. Taft *et al.*[85] descreveram que a magnitude absoluta do erro era pequena e dentro da faixa de tolerância geralmente aceita para o tratamento de um paciente. Portanto, as etapas de controle de qualidade ou validação do modelo são fundamentais quando os modelos impressos em 3D são utilizados para o dimensionamento do dispositivo. Deve-se sempre considerar um levantamento das avaliações dos modelos, por exemplo, por meio da avaliação das imagens dos biomodelos com as mesmas técnicas de imagem que os originaram. No caso dos biomodelos AI, a avaliação pode ser processada comparando as medidas do pescoço, da altura do aneurisma e do diâmetro das artérias cerebrais envolvidas[43].

Além disso, outro fator importante é o alto custo das impressoras 3D, além do fato de quase todas ainda dependerem de técnicos para manuseio. Os materiais usados na construção do objeto também

envolvem preços elevados e são difíceis de serem obtidos.

Uma das principais limitações da MA é que as tecnologias atuais não conseguem imprimir diretamente materiais ultra maleáveis, como os tecidos cerebrais humanos. Um novo método foi proposto para criar um modelo 3D – anatômico e tátil – do cérebro humano a partir de imagens de RM e TC. O processo de produção consiste em três etapas e utiliza o modelo 3D sólido do cérebro, seguido da construção de um molde negativo de silício do primeiro modelo e utilizando-o como modelo para a criação de uma peça produzida com uma gelatina que lembra a consistência original do cérebro humano[86,87].

A produção de biomodelos sob medida, que se inicia com a aquisição das imagens e termina com a impressão da peça, é demorada. O tempo necessário para a confecção de um modelo varia, em média, de algumas horas a 12h, dependendo do tamanho do objeto impresso, e pode levar até 24h se o objeto desejado for um crânio completo. Nesse contexto, o uso de biomodelos só é possível em casos eletivos, e seu uso em emergências ainda é muito restrito[16,17].

Apenas um artigo descreveu o uso da impressão 3D de emergência em Neurocirurgia. Os autores desenvolveram um método para produzir modelos sólidos de aneurismas cerebrais, com um tempo de impressão menor que os métodos convencionais, utilizando uma impressora 3D compacta com resina de acrilonitrila butadieno-estireno (ABS)[88].

As impressoras tridimensionais estão se desenvolvendo rapidamente; consequentemente, devido à sua popularidade, seu custo está diminuindo. A geração de arquivos 3D, como os arquivos com extensão ".STL" derivados de dados de Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM), está sendo reconhecida como uma necessidade clínica, e esta capacidade está sendo introduzida nos softwares de diversos diagnósticos por imagem equipamento médico. Atualmente, já existem equipamentos de TC e RM que geram arquivos ".STL" automaticamente, possibilitando a apresentação dos resultados dos exames tanto em 2D quanto em impressão 3D.

A produção sob medida de biomateriais já é um fato. No entanto, o futuro imaginado é a impressão de tecidos humanos. A bio-impressão alcançou finas camadas de tecidos que são biologicamente ativos e podem ser usados para testes farmacêuticos. Uma área de desenvolvimento promissora é a bioimpressão 3D de unidades neurovasculares e a contribuição dos diferentes tipos de células para a função neurovascular. Além disso, as disfunções podem ser estudadas nos níveis molecular e celular[20,89-92].

## CONCLUSÃO

A manufatura aditiva em neurocirurgia com fins educacionais e clínicos é altamente promissora e provavelmente ampliará seu uso e aplicação. Embora ainda existam desafios devido ao custo de produção da impressão 3D, bem como às limitações dos materiais disponíveis, essas barreiras atuais deverão acabar com novas pesquisas e progresso tecnológico.

Até o momento, a impressão 3D tem focado no aumento e na demonstração da aplicabilidade dessa tecnologia, mostrando sua utilidade no planejamento e treinamento pré-operatório, bem como na aquisição de habilidades neurocirúrgicas, além do aprimoramento da educação de médicos e pacientes.

Para estabelecer o uso do MA na prática neurocirúrgica, serão necessários mais estudos enfocando resultados clínicos possíveis de serem demonstrados e adequando-os ao uso dessa técnica. Por exemplo, a escolha de materiais cirúrgicos no planejamento pré-operatório pode evitar gastos desnecessários e reduzir a manipulação das estruturas cerebrais. Dada a trajetória da tecnologia de impressão 3D e sua utilidade já demonstrada em

múltiplos cenários clínicos, sua ampla aplicação em Neurocirurgia, no futuro, parece inevitável.

A manufatura aditiva oferece uma forma exclusiva de replicação direta das patologias específicas do paciente. Pode identificar a variação anatômica e fornecer um caminho para a construção rápida de modelos de treinamento, permitindo que o médico residente e o neurocirurgião experiente pratiquem as etapas cirúrgicas antes da operação.

Como uma perspectiva futura, é necessário ir além do estado atual dos biomodelos 3D que representam reconstruções anatômicas 3D reais. Esses modelos ainda não oferecem simulações de manobras mais delicadas, que envolvem consequências reais de sangue. A utilização de materiais com consistência semelhante à dos tecidos cerebral e espinhal, bem como a simulação de sangramento, deve ser desenvolvido. Portanto, as próximas etapas devem superar esses desafios.

## REFERÊNCIAS


1 - McGurk M, Amis AA, Potamianos P, Goodger NM. Rapid prototyping techniques for anatomical modelling in medicine. Ann R Coll Surg Engl. 1997;79(03):169–174.

2 - Lo LJ, Chen YR. Three-dimensional computed tomography imaging in craniofacial surgery: morphological study and clinical applications. Chang Gung Med J. 2003;26(01):1–11.

3 - Nishimura PLG, Rodrigues OV, Botura G Jr, Silva LA. Prototipagem rápida: um comparativo entre uma tecnologia aditiva e uma subtrativa. Blucher Design Proceedings. 2016;9(02):4481–4491.

4 - Esses SJ, Berman P, Bloom AI, Sosna J. Clinical applications of physical 3D models derived from MDCT data and created by rapid prototyping. AJR Am J Roentgenol. 2011;196(6):W683-688.

5 - Vloeberghs M, Glover A, Benford S, Jones A, Wang P, Becker A. Virtual neurosurgery, training for the future. Br J Neurosurg. 2007; 21(03):262–267.

6 - Louvrier A, Marty P, Barrabé A, *et al*. How useful is 3D printing in maxillofacial surgery? J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2017;118(04):206–212.

7 - Velasco I, Vahdani S, Ramos H. Low-cost Method for Obtaining Medical Rapid Prototyping Using Desktop 3D printing: A Novel Technique for Mandibular Reconstruction Planning. J Clin Exp Dent. 2017;9(09):e1103–e1108.

8 - D'Urso PS, Barker TM, Earwaker WJ, *et al*. Stereolithographic biomodelling in cranio-maxillofacial surgery: a prospective trial. J Craniomaxillofac Surg. 1999;27(01):30–37.

9 - Lin HH, Lonic D, Lo LJ. 3D printing in orthognathic surgery - A literature review. J Formos Med Assoc. 2018;117(7):547-558.

10 - Chan HH, Siewerdsen JH, Vescan A, Daly MJ, Prisman E, Irish JC. 3D Rapid Prototyping for Otolaryngology-Head and Neck Surgery: Applications in Image-Guidance, Surgical Simulation and Patient-Specific Modeling. PLoS One. 2015;10(09):e0136370.

11 - Eltorai AE, Nguyen E, Daniels AH. Three-Dimensional Printing in Orthopedic Surgery. Orthopedics. 2015;38(11):684–687.

12 - Sheth R, Balesh ER, Zhang YS, Hirsch JA, Khademhosseini A, Oklu R. Three-Dimensional Printing: An Enabling Technology for IR. J Vasc Interv Radiol. 2016;27(06):859–865.

13 - Dankowski R, Baszko A, Sutherland M, *et al*. 3D heart model printing for preparation of percutaneous structural interventions: description of the technology and case report. Kardiol Pol. 2014;72(06):546–551.

14 - Sardari Nia P, Heuts S, Daemen J, *et al*. Preoperative planning with three-dimensional reconstruction of patient's anatomy, rapid prototyping and simulation for endoscopic mitral valve repair. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017;24(02):163–168.

15 - Volpato N. Prototipagem Rápida. Tecnologias e Aplicações. São Paulo: Blucher; 2007. pp. 272.

16 Erbano BO, Opolski AC, Olandoski M, *et al*. Rapid prototyping of three-dimensional biomodels as an adjuvant in the surgical planning for intracranial aneurysms. Acta Cir Bras. 2013;28(11): 756–761.

17 - Leal AG, Pagnan LB, Kondo RT, Foggiatto JA, Agnoletto GJ, Ramina R. Elastomers three-dimensional biomodels proven to be a trustworthy representation of the angiotomographic images. Arq Neuropsiquiatr. 2016;74(09):713–717.

18 - Gorni AA. Introdução à prototipagem rápida e seus procesos. Rev Past Ind. 2001;230-239.

19 - Grimm T. User's guide to rapid prototyping. Dearborn, MI: Society of Manufacturing Engineeers; 2004. pp. 404.

20 - Tappa K, Jammalamadaka U. Novel Biomaterials Used in Medical 3D Printing Techniques. J Funct Biomater. 2018;9(01):17.

21 - International Standard. ISO/ASTM 52900:2015(E): Additive manufacturing – General principles – Terminology 2015. Disponível em: https://www.iso.org/standard/69669.html.

22 - Berry E, Brown JM, Connell M, *et al*. Preliminary experience with medical applications of rapid prototyping by selective laser sintering. Med Eng Phys 1997;19(01):90–96

23 - Park J, Tari MJ, Hahn HT. Characterization of the laminated object manufacturing (LOM) process. Rapid Prototyping Journal. 2000;6(01):36–50.

24 - D'Urso PS, Thompson RG, Atkinson RL, *et al*. Cerebrovascular biomodelling: a technical note. Surg Neurol. 1999;52(05):490–500.

25 - Iacoangeli M, Nocchi N, Nasi D, *et al*. Minimally Invasive Supraorbital Key-hole Approach for the Treatment of Anterior Cranial Fossa Meningiomas. Neurol Med Chir. 2016;56(04):180–185.

26 - Garrido BJ, Wood KE. Navigated placement of iliac bolts: description of a new technique. Spine J. 2011;11(04):331–335.

27 - Balachandran R, Fitzpatrick JM, Labadie RF. Accuracy of image-guided surgical systems at the lateral skull base as clinically assessed using bone-anchored hearing aid posts as surgical targets. Otol Neurotol. 2008;29(8):1050-1055.

28 - Randazzo M, Pisapia JM, Singh N, Thawani JP. 3D printing in neurosurgery: A systematic review. Surg Neurol Int. 2016;7(33):S801–S80929.

29 - Hopper KD, Pierantozzi D, Potok PS, *et al*. The quality of 3D reconstructions from 1.0 and 1.5 pitch helical and conventional CT. J Comput Assist Tomogr. 1996;20(05):841–847.

30 - Barker TM, Earwaker WJ, Lisle DA. Accuracy of stereolithographic models of human anatomy. Australas Radiol. 1994;38(02):106–111.

31 - Hespel AM. Three-Dimensional Printing Role in Neurologic Disease. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2018;48(1):221-229.

32 - Abla AA, Lawton MT. Three-dimensional hollow intracranial aneurysm models and their potential role for teaching, simulation, and training. World Neurosurg. 2015;83(01):35–36.

33 - Wurm G, Tomancok B, Pogady P, Holl K, Trenkler J. Cerebrovascular stereolithographic biomodeling for aneurysm surgery. Technical note. J Neurosurg. 2004;100(01):139–145.

34 - Ishikawa T, Morita A, Fukushima T, Ono H. Three-Dimensional Cerebral Aneurysm Models for Surgical Simulation and Education - Development of Aneurysm Models with Perforating Arteries and for Application of Fenestrated Clips. Open Journal of Modern Neurosurgery. 2014;4(02):59–63.

35 - Anderson JR, Thompson WL, Alkattan AK, *et al*. Three-dimensional printing of anatomically accurate, patient specific intracranial aneurysm models. J Neurointerv Surg. 2016;8(05):517–520.

36 - Ionita CN, Mokin M, Varble N, *et al*. Challenges and limitations of patient-specific vascular phantom fabrication using 3D Polyjet printing. Proc SPIE Int Soc Opt Eng. 2014;9038:90380M.

37 - Kondo K, Nemoto M, Masuda H, *et al*. Anatomical Reproducibility of a Head Model Molded by a Three-dimensional Printer. Neurol Med Chir. 2015;55(07):592–598.

38 - Lawton MT, Spetzler RF. Surgical management of giant intracranial aneurysms: experience with 171 patients. Clin Neurosurg. 1995;42:245–266.

39 - Rinne J, Hernesniemi J, Niskanen M, Vapalahti M. Management outcome for multiple intracranial aneurysms. Neurosurgery. 1995;36(01):31–37.

40 - Kimura T, Morita A, Nishimura K, *et al*. Simulation of and training for cerebral aneurysm clipping with 3-dimensional models. Neurosurgery. 2009;65(04):719–725.

41 - Mashiko T, Otani K, Kawano R, *et al*. Development of three-dimensional hollow elastic model for cerebral aneurysm clipping simulation enabling rapid and low cost prototyping. World Neurosurg. 2015;83(03):351–361.

42 - Mashiko T, Kaneko N, Konno T, Otani K, Nagayama R, Watanabe E. Training in cerebral aneurysm clipping using self-made 3-Dimensional models. J Surg Educ. 2017;74(04):681–689.

43 - Leal A, Souza M, Nohama P. Additive Manufacturing of 3D Biomodels as Adjuvant in Intracranial Aneurysm Clipping. Artif Organs. 2019;43(01):E9–E15.

44 - Weinstock P, Prabhu SP, Flynn K, Orbach DB, Smith E. Optimizing cerebrovascular surgical and endovascular procedures in children via personalized 3D printing. J Neurosurg Pediatr. 2015;16(05):584–589.

45 - Dong M, Chen G, Qin K, *et al*. Development of three-dimensional brain arteriovenous malformation model for patient communication and young neurosurgeon education. Br J Neurosurg. 2018;32(06):646–649.

46 - Shah A, Jankharia B, Goel A. Three-dimensional model printing for surgery on arteriovenous malformations. Neurol India. 2017;65(06):1350–1354.

47 - Santangelo G, Mix D, Ghazi A, Stoner M, Vates GE, Stone JJ. Development of a Whole-Task Simulator for Carotid Endarterectomy. Oper Neurosurg. 2018;14(06):697–704.

48 - Ishibashi T, Takao H, Suzuki T, *et al*. Tailor-made shaping of microcatheters using three-dimensional printed vessel models for endovascular coil embolization. Comput Biol Med. 2016;77:59–63.

49 - Namba K, Higaki A, Kaneko N, Mashiko T, Nemoto S, Watanabe E. Microcatheter shaping for intracranial aneurysm coiling using the 3-dimensional printing rapid prototyping technology: preliminary result in the first 10 consecutive cases. World Neurosurg. 2015;84(01):178–186.

50 - Xu WH, Liu J, Li ML, Sun ZY, Chen J, Wu JH. 3D printing of intracranial artery stenosis based on the source images of magnetic resonance angiograph. Ann Transl Med. 2014;2(08):74.

51 - Silva Jr EB, Aurich LA, Silva LFM, Milano JB, Ramina M. Neuronavigation for Intracranial Meningiomas. J Bras Neurocirurg. 2011;22(04):143–149.

52 - Oishi M, Fukuda M, Yajima N, *et al*. Interactive presurgical simulation applying advanced 3D imaging and modeling techniques for skull base and deep tumors. J Neurosurg. 2013;119(01):94–105.

53 - Gargiulo P, Árnadóttir Í, Gíslason M, Edmunds K, Ólafsson I. New Directions in 3D Medical Modeling: 3D-Printing Anatomy and Functions in Neurosurgical Planning. J Healthc Eng. 2017;2017:1439643.

54 - Wanibuchi M, Noshiro S, Sugino T, *et al*. Training for Skull Base Surgery with a Colored Temporal Bone Model Created by Three Dimensional Printing Technology. World Neurosurg. 2016;91:66–72.

55 - Muelleman TJ, Peterson J, Chowdhury NI, Gorup J, Camarata P, Lin J. Individualized Surgical Approach Planning for Petroclival Tumors Using a 3D Printer. J Neurol Surg B Skull Base. 2016;77(03):243–248.

56 - Kondo K, Harada N, Masuda H, *et al*. A neurosurgical simulation of skull base tumors using a 3D printed rapid prototyping model containing mesh structures. Acta Neurochir. 2016;158(06):1213–1219.

57 - Waran V, Narayanan V, Karuppiah R, Owen SL, Aziz T. Utility of multimaterial 3D printers in creating models with pathological entities to enhance the training experience of neurosurgeons. J Neurosurg. 2014;120(02):489–492.

58 - Lara WC, Schweitzer J, Lewis RP, Odum BC, Edlich RF, Gampper TJ. Technical considerations in the use of polymethylmethacry late in cranioplasty. J Long Term Eff Med Implants. 1998;8(01):43–53.

59 - Cheng AC, Wee AG. Reconstruction of cranial bone defects using alloplastic implants produced from a stereolithographically-generated cranial model. Ann Acad Med Singap. 1999;28(05):692–696.

60 - Wulf J, Busch LC, Golz T, *et al*. CAD generated mold for preoperative implant fabrication in cranioplasty. Stud Health Technol Inform. 2005;111:608-610.

61 - Tan ET, Ling JM, Dinesh SK. The feasibility of producing patientspecific acrylic cranioplasty implants with a low-cost 3D printer. J Neurosurg. 2016;124(05):1531–1537.

62 - Coelho G, Chaves TMF, Goes AF, Del Massa EC, Moraes O, Yoshida M. Multimaterial 3D printing preoperative planning for frontoethmoidal meningoencephalocele surgery. Childs Nerv Syst. 2018;34(04):749–756.

63 - Martelli N, Serrano C, van den Brink H, *et al*. Advantages and disadvantages of 3-dimensional printing in surgery: A systematic review. Surgery. 2016;159(06):1485–1500.

64 - LoPresti M, Daniels B, Buchanan EP, Monson L, Lam S. Virtual surgical planning and 3D printing in repeat calvarial vault reconstruction for craniosynostosis: technical note. J Neurosurg Pediatr. 2017;19(04):490–494.

65 - Ghizoni E, de Souza JPSAS, Raposo-Amaral CE, *et al*. 3D-Printed Craniosynostosis Model: New Simulation Surgical Tool. World Neurosurg. 2018;109:356-361.

66 - Nahumi N, Shohet MR, Bederson JB, Elahi E. Frontorbital Fibrous Dysplasia Resection and Reconstruction With Custom Polyetherlatone Alloplast. J Craniofac Surg. 2015;26(8):e720-722.

67 - Waran V, Narayanan V, Karuppiah R, *et al*. Neurosurgical endoscopic training via a realistic 3-dimensional model with pathology. Simul Healthc. 2015;10(01):43–48.

68 - Ryan JR, Chen T, Nakaji P, Frakes DH, Gonzalez LF. Ventriculostomy Simulation Using Patient-Specific Ventricular Anatomy, 3D Printing, and Hydrogel Casting. World Neurosurg. 2015;84(05):1333–1339.

69 - Narayanan V, Narayanan P, Rajagopalan R, *et al*. Endoscopic skull base training using 3D printed models with pre-existing pathology. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015;272(03):753–757.

70 - Waran V, Menon R, Pancharatnam D, *et al*. The creation and verification of cranial models using three-dimensional rapid prototyping technology in field of transnasal sphenoid endoscopy. Am J Rhinol Allergy. 2012;26(05):132–136.

71 - Naftulin JS, Kimchi EY, Cash SS. Streamlined, Inexpensive 3D Printing of the Brain and Skull. PLoS One. 2015;10(08):e0136198.

72 Wilcox B, Mobbs RJ, Wu AM, Phan K. Systematic review of 3D printing in spinal surgery: the current state of play. J Spine Surg. 2017;3(03):433–443.

73 - D’Urso PS, Askin G, Earwaker JS, *et al*. Spinal biomodeling. Spine. 1999;24(12):1247–1251.

74 - Izatt MT, Thorpe PL, Thompson RG, *et al*. The use of physical biomodelling in complex spinal surgery. Eur Spine J. 2007;16(09):1507–1518.

75 - Wu ZX, Huang LY, Sang HX, *et al*. Accuracy and safety assessment of pedicle screw placement using the rapid prototyping technique in severe congenital scoliosis. J Spinal Disord Tech. 2011;24(07):444–450.

76 - Provaggi E, Leong JJH, Kalaskar DM. Applications of 3D printing in the management of severe spinal conditions. Proc Inst Mech Eng H. 2017;231(06):471–486.

77 - Lu S, Xu YQ, Zhang YZ, *et al*. A novel computer-assisted drill guide template for lumbar pedicle screw placement: a cadaveric and clinical study. Int J Med Robot. 2009;5(02):184–191.

78 - Phan K, Sgro A, Maharaj MM, D’Urso P, Mobbs RJ. Application of a 3D custom printed patient specific spinal implant for C1/2 arthrodesis. J Spine Surg. 2016;2(04):314–318.

79 - Mobbs RJ, Coughlan M, Thompson R, Sutterlin CE III, Phan K. The utility of 3D printing for surgical planning and patient-specific implant design for complex spinal pathologies: case report. J Neurosurg Spine. 2017;26(04):513-518.

80 - Javan R, Bansal M, Tangestanipoor A. A Prototype Hybrid GypsumBased 3-Dimensional Printed Training Model for Computed Tomography-Guided Spinal Pain Management. J Comput Assist Tomogr. 2016;40(04):626–631.

81 - Goel A, Jankharia B, Shah A, Sathe P. Three-dimensional models: an emerging investigational revolution for craniovertebral junction surgery. J Neurosurg Spine. 2016;25(06):740–744.

82 Gao F, Wang Q, Liu C, Xiong B, Luo T. Individualized 3D printed model-assisted posterior screw fixation for the treatment of craniovertebral junction abnormality: a retrospective study. J Neurosurg Spine. 2017;27(01):29–34.

83 - Yin Y, Yu X, Tong H, Xu T, Wang P, Qiao G. [Exploratory study of 3D printing technique in the treatment of basilar invagination and atlantoaxial dislocation]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2015;95(37):3004–3007.

84 - Taverner MG, Monagle JP. Three-Dimensional Printing: An Aid to Epidural Access for Neuromodulation. Neuromodulation. 2017;20(06):622–626.

85 - Taft RM, Kondor S, Grant GT. Accuracy of rapid prototype models for head and neck reconstruction. J Prosthet Dent. 2011;106(06):399–408.

86 - Ploch CC, Mansi CSSA, Jayamohan J, Kuhl E. Using 3D Printing to Create Personalized Brain Models for Neurosurgical Training and Preoperative Planning. World Neurosurg. 2016;90:668–674.

87 - Mashiko T, Konno T, Kaneko N, Watanabe E. Training in Brain Retraction Using a Self-Made Three-Dimensional Model. World Neurosurg. 2015;84(02):585–590.

88 - Konno T, Mashiko T, Oguma H, Kaneko N, Otani K, Watanabe E. [Rapid 3-Dimensional Models of Cerebral Aneurysm for Emergency Surgical Clipping]. No Shinkei Geka. 2016;44(8):651-660.

89 - Ma X, Qu X, Zhu W, *et al*. Deterministically patterned biomimetic human iPSC-derived hepatic model via rapid 3D bioprinting. Proc Natl Acad Sci. 2016;113(08):2206–2211.

90 - Potjewyd G, Moxon S, Wang T, Domingos M, Hooper NM. Tissue Engineering 3D Neurovascular Units: A Biomaterials and Bioprinting Perspective. Trends Biotechnol. 2018;36(04):457–472.

91 - Zhu W, Cui H, Boualam B, *et al*. 3D bioprinting mesenchymal stem cell-laden construct with core-shell nanospheres for cartilage tissue engineering. Nanotechnology. 2018;29(18):185101.

92 - Daly AC, Pitacco P, Nulty J, Cunniffe GM, Kelly DJ. 3D printed microchannel networks to direct vascularisation during endochondral bone repair. Biomaterials. 2018;162:34–46.

# SOBRE OS EDITORES

**Prof. Dr. André Giacomelli Leal**

Neurocirurgião do Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná. Coordenador do Departamento de Neurocirurgia Vascular do INC. Mestrado em Cirurgia, PontifíciaUniversidade Católica do Paraná - PUCPR. Doutorado em Tecnologia em Saúde, PUCPR. Coordenador do Departamento das Ligas Acadêmicas da Academia Brasileira de Neurocirurgia, ABNc.

**Prof. Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar**

Neurocirurgião. Professor livre docente de Neurocirurgia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor de Neurologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica de Sorocaba. Pesquisador da Faculdade Medicina do ABC, Santo André. Coordenador da Neurocirurgia do Hospital Santa Paula de São Paulo (DASA).

**Prof. Dr. Ricardo Ramina**

Neurocirurgião. Membro titular da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia e da Sociedade Alemã de Neurocirurgia. Membro titular da Academia Brasileira de Neurocirurgia. Membro correspondente da *German Society of Skull Base Surgery*. Ex-Presidente da Academia Brasileira de Neurocirurgia. Chefe do Serviço de Neurocirurgia do Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná.

# SOBRE OS COLABORADORES E AUTORES

**ADAURI BUENO DE CAMARGO -** Fisiatra, Neurofisiologista Clínico. Fellow do Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, NY, USA. Division of Clinical Neurophysiology, Neurology Department, New York University Langone Health Medical Center, New York, NY, USA

**AFONSO HENRIQUE ARAGÃO -** Médico residente de Neurocirurgia, Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná

**ALBEDY MOREIRA BASTOS -** Neurocirurgião. Coordenador do Programa de Residência Médica da UEPA, HBP / MEC, SBN. Professor de Neurologia da UEPA e UFPA, Membro Titular da SBN, ABNC, WFNS, FLANC e ABMM. Mestrado e doutorado pela UFPA.

**ALESSANDRA SHENANDOA HELUANI -** Psicóloga clínica. Psicóloga hospitalar do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Especialista em avaliação e reabilitação neuropsicológica pelo HC-FMUSP. Mestre em ciências pela FMUSP. Doutoranda em Ciências da Saúde pelo Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE).

**ALEXANDRE LUIZ LONGO -** Departamento de Neurologia, Hospital Municipal São José e Clínica Neurológica, Joinville, Santa Catarina

**ALEXANDRE PINGARILHO -** Médico Residente de Neurocirurgia do Hospital Santa Paula-DASA

**ALEXANDRE SOUZA BOSSONI -** Neurologista pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutorando em Neurociência pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**ALYSSON ALVES MARIM -** Acadêmico de Medicina. Liga Acadêmica de Neurocirurgia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG

**AMANDA BATISTA MACHADO -** Neurologista. Chefe do Setor de Demências do Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná. Coordenadora do Ambulatório de Desordens de Memória e do Comportamento do Instituto de Neurologia de Curitiba

**ANA MARIA MENDES FERREIRA -** Acadêmicoa de Medicina. Liga Acadêmica de Neurocirurgia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG

**ANDRÉ EDUARDO DE ALMEIDA FRANZOI -** Residente de Neurologia do Serviço de Neurologia no Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (CHC-UFPR). Graduação pela Universidade da Região de Joinville (Univille).

**ANDRÉ GIACOMELLI LEAL -** Neurocirurgião do Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná. Coordenador do Departamento de Neurocirurgia Vascular do INC. Mestrado em Cirurgia, Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR. Doutorado em Tecnologia em Saúde, PUCPR. Coordenador do Departamento das Ligas Acadêmicas da Academia Brasileira de Neurocirurgia, ABNc

**ANDRÉ SIMIS -** Neurocirurgião. Doutorado pela Universidade de São Paulo USP-SP. Professor da Faculdade de Medicina de Sorocaba PUC-SP.

**ANTÔNIO BELLAS -** Departamento de Cirurgia Pediátrica, Serviço de Neurocirurgia Pediátrica. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, IFF/ Fiocruz, Rio de Janeiro - RJ

**ÁPIO CLAUDIO MARTINS ANTUNES -** Professor Associado, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Chefe do Serviço de Neurocirurgia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

**ARLETE HILBIG -** Professora Titular de Neurologia, Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre/RS

**ARYA NABAVI -** Chefe do Departamento de Neurocirurgia, Hospital Nordstadt, Hanover, Baixa Saxônia, Alemanha.

**BEATRIZ A. ANJOS GODKE VEIGA -** Médica Neurologista e Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo com enfoque em Distúrbios de Movimento. Médica Preceptora da Neurologia da Residência de Clínica Médica do Hospital Ipiranga. Docente do Curso de Medicina da Universidade Nove de Julho.

**BEATRIZ LUCI FERNANDES -** Professora do Programa de Pós-Graduação em Tecnologia da Saúde. Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR

**BERNARDO ASSUMPÇÃO DE MONACO -** Neurocirurgia Funcional, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP. CDF, Clínica de Dor e Funcional, São Paulo, SP. Neurocirurgia - AACD, Associação de Assistência à Criança com Deficiência, São Paulo, SP

**BERNARDO PRZYSIEZNY -** Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Regional de Blumenau (FURB). Membro do Grupo de Pesquisa em Neurocirurgia Endovascular de Blumenau

**BRUNA GUIMARÃES DUTRA -** Acadêmica de Medicina na Universidade Federal do Amazonas. Manaus, AM

**BRUNO DIÓGENES IEPSEN -** Neurologista pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Especialista em Neurologia Cognitiva e do Comportamento pelo HC-FMUSP. Membro colaborador do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento (GNCC) do HC-FMUSP

**BRUNO TOSHIO TAKESHITA -** Neurologista, Neurofisiologista, Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná. Membro titular Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica. Coordenador do ambulatório de epilepsia do INC

**CAMILA LORENZINI TESSARO -** Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná. Liga Acadêmica de Neurologia e Neurocirurgia (LAANc - INC), Instituto de Neurologia de Curitiba, INC.

**CAMILA SPELTZ PERUSSOLO -** Neurologista. Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná

**CARLA HELOISA CABRAL MORO -** Departamento de Neurologia, Hospital Municipal São José e Clínica Neurológica, Joinville, Santa Catarina

**CARLOS ALEXANDRE MARTINS ZICARELLI -** Neurocirurgião. Supervisor do Internado em Neurocirurgia da Faculdade de Medicina da PUC-PR Campus Londrina. Supervisor do Programa de Residência de Neurocirurgia do Hospital Evangélico de Londrina, Paraná

**CAROLINY TREVISAN TEIXEIRA -** Médica residente de Neurologia, Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná

**CÁSSIA ELISA MARIN -** Neurologista, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Instituto do Cérebro (InsCer), Porto Alegre/RS.

**CINDY CAETANO DA SILVA -** Acadêmica de Medicina da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba

**DANIEL BUZAGLO GONÇALVES -** Acadêmico de Medicina na Universidade Federal do Amazonas. Coordenador da Liga Universitária de Neurologia e Neurocirurgia do Amazonas. Manaus, AM

**DANIEL CLIQUET -** Acadêmico de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, PUC/SP

**DANIEL WALLBACH PERUFFO -** Acadêmico de Medicina da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba

**DANIELLE DE LARA -** Neurocirurgiã. Especialização em Minimally Invasive Skull Base Surgery pela Universidade de Ohio (EUA). Professora do Departamento de Neurocirurgia da Universidade Regional de Blumenau. Preceptora do serviço de Residência médica em Neurocirurgia do Hospital Santa Isabel. Membro Internacional da Sociedade Norte Americana de Base de Crânio (NASBS). Orientadora da Liga de Neurociências da Universidade Regional de Blumenau. Hospital Santa Isabel, Blumenau, Santa Catarina.

**DARA LUCAS DE ALBUQUERQUE -** Residência Médica de Neurologia, Hospital Municipal São José, Joinville, Santa Catarina

**DOUGLAS KAZUTOSHI SATO -** Neurologista, Diretor do Instituto de Geriatria e Gerontologia, Superintendente de Ensino, Desenvolvimento e Inovação do Instituto do Cérebro (InsCer) do Rio Grande do Sul. Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre/RS.

**DUANA DOS SANTOS BICUDO -** Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Membro da Liga Acadêmica de Neurologia e Neurocirurgia do Instituto de Neurologia de Curitiba (LANNc-INC)

**EBERVAL GADELHA FIGUEIREDO -** Divisão de Neurocirurgia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**EDSON BOR SENG SHU -** Livre Docente pela Faculdade de Medicina da USP, Responsável pelos serviços de Neurosonologia, Hospital Albert Einstein e Sírio Libanês

**EDUARDA TANUS STEFANI -** Acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Monitora de neuroanatomia, semiologia médica e pediatria. Membro de ligas acadêmicas

**EDUARDO DE SOUSA MARTINS E SILVA -** Acadêmico de Medicina. Liga Acadêmica de Neurocirurgia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG

**EDUARDO ESTEPHAN -** Departamento de Doenças Neuromusculares da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP

**ELAINE KEIKO FUJISAO -** Neurologista e Neurofisiologista Clínica. Doutorado em Fisiopatologia em Clínica Médica pela Unesp-SP. Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) e Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica (SBNC). Coordenadora do Serviço de Epilepsia e Cirurgia de Epilepsia do Hospital Norte Paranaense (HONPAR) em Arapongas

**ERASMO BARROS DA SILVA JR -** Neurocirurgião, Mestrado em Cirurgia pela PUC-PR. Membro titular da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia e da Academia Brasileira de Neurocirurgia Membro da Society for Neuro-Oncology. Membro da European Association of Neurosurgical Societies (EANS), Serviço de Neurocirurgia, Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná. Ex- acadêmica da Liga acadêmica de neurocirurgia da Universidade Federal do Paraná (LiANCx-UFPR).

**FÁBIO HENRIQUE DE GOBBI PORTO -** Neurologista com especialização em neurologia cognitiva e do comportamento. Doutorado em neurologia pela FMUSP. Completou estágio de pesquisa em neurologia cognitiva e do comportamento no “Center for Brain/Mind Medicine, department of cognitive and behavioral neurology, Brigham and Women’s hospital”, pela Universidade de Harvard. Pesquisador e assistente voluntário do Instituto de Psiquiatria da FMUSP (PROTER, Programa Terceira Idade e LIM 21 - LIM/21 - Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria).

**FERNANDA LOPES ROCHA COBUCCI -** Acadêmica de medicina da Faculdade de Medicina da ABC e estagiária acadêmica do Hospital Santa Paula-DASA

**FERNANDO HENRIQUE DOS REIS SOUSA -** Médico Residente. Disciplina Neurocirurgia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG

**FRANCINE HEHN OLIVEIRA -** Professora Assistente do Departamento de Patologia da UFRGS e Neuropatologista do Serviço de Patologia do HCPA e do Hospital Moinhos de Ventos de Porto Alegre-RS

**FRANCISCO FLÁVIO LEITÃO DE CARVALHO -** Neurocirurgião. Membro da Academia Cearense de Letras. Membro da Academia Cearense de Medicina. Professor Adjunto do Curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará

**FRANCISCO FLÁVIO LEITÃO DE CARVALHO FILHO -** Chefe do Serviço de Neurocirurgia do Hospital Geral de Fortaleza. Neurocirurgião do Instituto José Frota. Coordenador da Neurocirurgia do Hospital São Camilo

**FREDERICO MENNUCCI DE HAIDAR JORGE -** Professor Doutor em Neurologia. Departamento de Neurologia do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe do Ambulatório de Doenças do Neurônio Motor HC - FMUSP. Professor de Neurologia da Faculdade de Medicina de Santo Amaro - UNISA.

**GABRIELLA GOMES LOPES PRATA -** Acadêmica de Medicina. Liga Acadêmica de Neurocirurgia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG

**GIOVANNA ZAMBO GALAFASSI -** Acadêmica de medicina da Faculdade de Medicina da ABC e estagiária acadêmica do Hospital Santa Paula-DASA

**GISELA TINONE-** Neurologista. Doutorado em Neurologia pelo Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da USP.

**GUILHERME KENZZO AKAMINE -** Psiquiatra e psicogeriatra pelo HC-FMUSP. Colaborador e pesquisador do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP (PROTER, Programa Terceira Idade).

**GUILHERME MARCONI GUIMARÃES MARTINS HOLANDA -** Divisão de Neurocirurgia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**GUILHERME PEREZ DE OLIVEIRA -** Acadêmico de Medicina. Liga Acadêmica de Neurocirurgia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG

**GUSTAVO BRANQUINHO ALBERTO -** Médico Residente. Disciplina Neurocirurgia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG

**GUSTAVO DA CUNHA RIBAS -** Neurologista, Distúrbio dos Movimentos. Residência Médica em Neurologia pelo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Residência Médica em Neurologia Geral/Distúrbios do Movimento pelo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná

**GUSTAVO SIMIANO JUNG -** Neurocirurgião, Serviço de Neurocirurgia, Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná

**GUSTAVO SOUSA NOLETO -** Neurocirurgião. Aperfeiçoamento em Neurocirurgia Brigham and Women´s Hospital - Harvard Medical School. Especialização em Neurocirurgia Funcional e Tratamento Minimamente Invasivo da Dor no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

**HAMZAH YOUSSEF SMAILI -** Médico residente de Neurocirurgia, Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná

**HANAIÊ CAVALLI -** Neurologista, Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Setor de Neuroimunologia, Curitiba, Paraná.

**HÉLIO A. GHIZONI TEIVE -** Professor Associado de Neurologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Coordenador do Setor de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas da UFPR.

**HELIO RODRIGUES GOMES -** Neurologista, Doutor em Medicina pela FMUSP, Médico do Centro de Investigações em Neurologia/LIM 15 da FMUSP, Diretor coordenador pelo Setor de Líquido Cefalorraquiano do HCFMUSP

**HELOÍSA DE FÁTIMA SARE -** Acadêmica de Medicina da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR). Membro da Liga Acadêmica de Neurologia e Neurocirurgia do Instituto de Neurologia de Curitiba (LANNc-INC 2020-2021). Monitora da disciplina de Histologia Especial (2020) e Histologia Geral (2021) da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná.

**HENRIQUE MARTINS -** Médico Neurocirurgião. Mestrando em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Amazonas. Manaus, AM

**HENRY KOITI SATO -** Chefe do Departamento de Neuroimunologia do Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná. Coordenador do Serviço de Neurologia do INC. Mestrado em Cirurgia pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)

**HUGO LEONARDO DORIA-NETTO -** Neurocirurgião do Setor de Neurocirurgia Vascular da Disciplina de Neurocirurgia, Departamento de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP (São Paulo, SP). Neurocirurgião do Setor de Neurocirurgia Vascular do Hospital de Transplantes do Estado de São Paulo Dr. Euryclides de Jesus Zerbini - HTEJZ (São Paulo, SP).

**ISABELA CAIADO CAIXETA VENCIO -** Acadêmica de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, PUC/SP

**ISABELLE PASTOR BANDEIRA -** Acadêmica de Medicina, Departamento de Medicina, Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville, Santa Catarina

**JACY PARMERA -** Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

**JAKELINE SILVA SANTOS -** Acadêmica de Medicina. Liga Acadêmica de Neurocirurgia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG

**JERÔNIMO BUZETTI MILANO -** Neurocirurgião do Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná. Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP). Coordenador do Departamento de Coluna da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia. Chairman do capítulo brasileiro da AOSpine

**JOÃO GUILHERME BRASIL VALIM -** Acadêmico de Medicina da Universidade Regional de Blumenau (ATM 2022). Presidente da Liga Acadêmica de Neurociências da Universidade Regional de Blumenau. Membro Aspirante Estudante da Academia Brasileira de Neurocirurgia (MAE01739).

**JOÃO GUSTAVO ROCHA PEIXOTO SANTOS -** Neurocirurgião. Aperfeiçoamento em Neurocirurgia Pediátrica no Ann & Lurie Children's Hospital of Chicago. Doutorando pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor da disciplina de Neurologia da Faculdade de Medicina do Centro Universitário de Ensino Superior de Maceio-AL (CESMAC).

**JOÃO PEDRO DE OLIVEIRA JR. -** Médico Residente. Disciplina Neurocirurgia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG

**JORGE LUIS NOVAK FILHO -** Médico Residente de Neurocirurgia, Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná. Presidente da Liga Acadêmica de Neurologia e Neurocirurgia do Instituto de Neurologia de Curitiba - LANNc-INC (2019 e 2020). Presidente da Liga Acadêmica de Neurologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, NEUROLIGA HUEM (2018)

**JOSÉ MARCUS ROTTA** - Neurocirurgião e Neuro-oncologista. Ex-Presidente da Federación LatinaAmericana de Neurocirugía. Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia (SBN). Diretor do Serviço de Neurocirurgia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

**JULIANA BARBOSA GOULARDINS -** Fisioterapeuta neurofuncional pediátrica, Grupo de estudos e atenção ao desenvolvimento infantil, GEADI. Universidade de São Paulo, USP, São Paulo - SP

**JULIANA CRISTINA FERNANDES BILHAR -** Fisioterapeuta neurofuncional pediátrica. Grupo de estudos e atenção ao desenvolvimento infantil, GEADI, Universidade de São Paulo, USP, São Paulo - SP

**JULIANA SILVA DE ALMEIDA MAGALHÃES -** Diretora Técnica do Centro de Referência Estadual para Pessoas com Transtorno do Espectro Autista (CRE-TEA). Preceptora da Residência Médica de Neurologia Pediátrica do Hospital Martagão Gesteira. Mestre em Neurologia e Neurociências pela Universidade Federal de São Paulo. Neurologista Pediátrica, Universidade Federal de São Paulo. Pediatra, Universidade Federal de São Paulo.

**KAIO HENRIQUE VIANA GOMES -** Acadêmico de Medicina. Liga Acadêmica de Neurocirurgia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG

**KRISTEL LARISA BACK MERIDA-** Neurologista, Setor de Neurologia, Neurologia Vascular e Doppler Transcraniano. Fellowship em Neurologia Vascular. Certificação em Doppler Transcraniano. Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná

**LEANDRO JOSÉ HAAS -** Neurocirurgia Endovascular do Hospital Santa Isabel de Blumenau, Santa Catarina. Professor Titular da Disciplina de Neurocirurgia da Universidade Regional de Blumenau (FURB). Coordenador do Grupo de Pesquisa em Neurocirurgia Endovascular de Blumenau.

**LEONARDO VALENTE CAMARGO -** Professor Adjunto-Doutor da PUCPR, Londrina, PR. Chefe do Serviço de Neurologia e Supervisor do Programa de Residência Médica em Neurologia do Hospital Evangélico de Londrina, PR. Doutor em Neurologia pela FMUSP

**LETÍCIA CAROLINE BREIS -** Acadêmica de Medicina, Departamento de Medicina, Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville, Santa Catarina

**LIGIA MARIA BARBOSA COUTINHO -** Professora Emérita de Patologia, Departamento de Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre/RS

**LÍVIA GRIMALDI ABUD FUJITA -** Médica Endocrinologista. Disciplina Neurocirurgia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG

**LORENA MARIA DERING -** Biomédica. Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná. Mestranda em Tecnologia em Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR). Coordenadora INC 3D Technology Lab

**LUCAS SCOTTA CABRAL -** Neurorradiologista Intervencionista e Neurologista Vascular, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, no Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia, no Hospital Moinhos de Vento e Hospital Mãe de Deus. Mestrado Acadêmico em Medicina: Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**LUIZ FERNANDO ALVES PEREIRA -** Médico Residente. Disciplina Neurocirurgia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG

**LUIZ ROBERTO AGUIAR -** Neurocirurgião. Doutorado em Medicina pela Universidade Livre de Berlim e pela Universidade Federal de São Paulo. Neurocirurgião no Hospital Care - Pilar Hospital, Curitiba

**MANOEL JACOBSEN TEIXEIRA -** Neurocirurgião Funcional, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP

**MARCEL SIMIS -** Neurologista, Neurofisiologista e Fisiatra. Professor Colaborador da Faculdade de Medicina da USP. Pós-doutorado na Harvard Medical School, Boston, EUA. Pós-doutorado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Responsável pelo Laboratório de Neuromodulação do Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Pesquisador Colaborador do Spaulding Neuromodulation Center, Spaulding Rehabilitation Hospital, Massachusetts General Hospital.

**MARCELA FERREIRA CORDELLINI -** Neurologista. Preceptora-coordenadora da Residência Médica em Neurologia. Distúrbios de Movimento e DBS. Toxina Botulínica. Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná

**MARCELO DE LIMA OLIVEIRA -** Médico Neurosonologista pelo Hospital Albert Einstein, doutorado pela FMUSP. São Paulo, SP.

**MARCO ANTÔNIO MACHADO SCHLINDWEIN -** Acadêmico de Medicina, Departamento de Medicina, Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville, Santa Catarina

**MARCO ANTONIO NIHI -** Médico Neurologista do Departamento de Neurologia, Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná. Preceptor do Grupo Interdisciplinar do Tratamento da Dor do INC. *Fellow* em Dor e Neurocirurgia Funcional pelo INC.

**MARCO ANTONIO STEFANI -** Serviço de Neurocirurgia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Professor Titular, Departamento de Ciências Morfológicas, Instituto de BioCiencias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Laboratório de Neuroanatomia

**MARCOS LEONARDO CONDÉ -** Neurologista do Centro Especializado em Reabilitação II, Unileste, Ipatinga, MG. Neurofisiologista Clínico do Hospital Márcio Cunha. Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia. Membro titular da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica.

**MARCUS VINÍCIUS MAGNO GONÇALVES -** Neurologista. Professor de Neurologia, Departamento de Medicina, Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville, Santa Catarina

**MARIA FRANCISCA MORO LONGO -** Departamento de Medicina, Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville, Santa Catarina

**MARIA TEREZA DE MORAES SOUZA NASCIMENTO -** Neurologista, título de especialista em Neurofisiologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica. Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná

**MARIANA TANUS STEFANI -** Acadêmica Faculdade de Medicina PUC RS, estagiária Neurocirurgia HCPA

**MARIANA TANUS STEFANI -** Acadêmica PUCRS, Estagiária, Serviço de Neurocirurgia, HCPA

**MARIO TERUO SATO -** Pós-graduação em neurociência no Departamento de Oftalmologia da Universidade de Osaka, Japão. Mestrado em Medicina (Clínica Cirúrgica) pela Universidade Federal do Paraná, UFPR. Doutorado em Medicina (Clínica Cirúrgica) pela UFPR

**MATHEUS FRANCO ANDRADE OLIVEIRA -** Acadêmico de Medicina pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

**MATHEUS KAHAKURA FRANCO PEDRO -** Neurologista do Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná. Neurorradiologista Intervencionista, INC. Mestrando - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde, PUCPR. Membro da Academia Brasileira de Neurologia, American Academy of Neurology e European Stroke Organization.

**MATHEUS PEDRO WASEM -** Neurologista, Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Setor de Neuroimunologia, Curitiba, Paraná.

**MAUREN ABREU DE SOUZA -** Professora do Programa de Pós-Graduação em Tecnologia da Saúde. Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR

**MURILO SOUSA DE MENESES -** Neurocirurgião. Mestrado e Doutorado em Anatomia pela Université de Picardie, França. Pós-doutorado pela Mayo Clinic Fondation, EUA. Professor Titular da Universidade Federal do Paraná. Coordenador das Unidades de Neurocirurgia Funcional e Endovascular do Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná.

**NATALLY SANTIAGO -** Neurocirurgiã e Preceptora da Residência e Internato Médico no Hospital Prof. Dr. Alípio Correa Neto. Neurocirurgiã da BP, A Beneficência Portuguesa de São Paulo. Neurocirurgiã do Grupo de Dor Aguda e Dor Crônica Amil.

**NATASHA CONSUL SGARIONI -** Médica Neurologista, com Título de Especialista e Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Especialista em Distúrbios do Movimento e aplicação de Toxina Botulínica terapêutica pela Unifesp/EPM. Preceptora de Neurologia do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP).

**OLGA FRANCIS PITA CHAGAS -** Médica Neurologista do Departamento de Neurologia, Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná. Especialista em Dor pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Mestre em Medicina Interna e Ciências da Saúde, com área de atuação em Dor, pela UFPR

**PAMELA TORQUATO DE AQUINO -** Neurologista pela UNESP, Neurossonologista pela FMUSP. São Paulo, SP.

**PAULO DE CARVALHO -** Professor Titular da Cadeira de Neurocirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ.

**PAULO DE CARVALHO JR. -** Departamento de Neurocirurgia, Hospital Nordstadt, Hanover, Baixa Saxônia, Alemanha.

**PAULO HENRIQUE PIRES DE AGUIAR -** Neurocirurgião. Professor livre docente de neurocirurgia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor de Neurologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica de Sorocaba. Pesquisador da Faculdade Medicina do ABC, Santo André. Coordenador da Neurocirurgia do Hospital Santa Paula de São Paulo (DASA)

**PAULO ROBERTO FRANCESCHINI -** Neurocirurgia Funcional - Hospital Santa Paula em São Paulo. Neurocirurgia - Hospital Unimed RS. Professor Neurocirurgia Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul, RS.

**PAULO SERGIO FARO SANTOS -** Médico Neurologista. Membro da Sociedade Brasileira de Cefaleia, Membro da International Headache Society.

**PEDRO ANDRÉ KOWACS -** Neurologista, Neurofisiologista, Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná. Mestrado em Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná. Membro da International Headache Society, Academia Brasileira de Neurologia, Sociedade Brasileira de Cefaleia e Sociedade Paranaense de Ciências Neurológicas

**PEDRO ANTÔNIO PIERRO NETO -** Neurocirurgião Funcional, Membro da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia, SBN, Sociedade Brasileira para Estudos da Dor, SBED.

**PEDRO HENRIQUE DE ARAÚJO DA SILVA -** Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, FEMPAR. Diretor científico da Liga Acadêmica de Neurologia e Neurocirurgia do Instituto de Neurologia de Curitiba - LANNc-INC (2020). Diretor científico da Liga Acadêmica de Neurocirurgia do Hospital Nossa Senhora do Rocio, NeuroRocio (2019-2020);

**PEDRO HENRIQUE SIMM PIRES DE AGUIAR -** Acadêmico da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (FCMS-PUC), Sorocaba, São Paulo

**PEDRO S. C. MAGALHÃES -** Departamento de Neurologia, Hospital Municipal São José e Clínica Neurológica, Joinville, Santa Catarina

**PERCY NOHAMA -** Professor do Programa de Pós-Graduação em Tecnologia da Saúde. Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR

**RACHEL SCHLINDWEIN-ZANINI -** Neuropsicóloga do Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Professora do Programa de Mestrado em Saúde Mental (CCS/UFSC). Preceptora da Residência Multiprofissional - RIMS/HU. Professora da Faculdade de Medicina, Univ. Sul de Santa Catarina (UNISUL). Pesquisadora e Coordenadora do Núcleo de Neuropsicologia e Saúde (HU/UFSC). Doutora em Ciências da Saúde/Medicina (Neurociências). Pós-doutorado em Psicologia pela UFSC

**RAFAEL BRITO SANTOS -** Neurocirurgião Intervencionista Preceptor do Programa de Residência Médica em Neurocirurgia UEPA, HBP / MEC, SBN, Membro Titular da SBN, CBR e SOBRICE.

**RAFAEL WINTER -** Neurocirurgião, Serviço de Neurocirurgia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

**RAFAELA ALMEIDA ALQUÉRES -** Neurologista pela FMABC, Neurologista Vascular e Neurossonologista pela FMUSP. São Paulo, SP.

**RAPHAEL RIBEIRO SPERA -** Neurologista Cognitivo e do Comportamento. Médico Assistente do Setor de Saúde Suplementar da Divisão de Neurologia do HC-FMUSP. Membro Colaborador do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do HC-FMUSP

**RAPHAEL VICENTE ALVES -** Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP. Coordenador do Grupo de Neurocirurgia Vascular do Hospital Santa Marcelina (São Paulo, SP). Neurocirurgião do Setor de Neurocirurgia Vascular do Hospital de Transplantes do Estado de São Paulo Dr. Euryclides de Jesus Zerbini - HTEJZ (São Paulo, SP).

**RAQUEL QUEIROZ SOUSA LIMA -** Médica pela Universidade de Fortaleza (UNIFOR). Membro do Corpo Clínico da Emergência do Hospital São Mateus. Ex-membro da Liga Acadêmica de Neurologia, Neurocirurgia, Genética e Psiquiatria (LANNGEP) da UNIFOR. Ex- membro do grupo de pesquisa em Neurocirurgia Pediátrica.

**RENATA FARIA SIMM -** Chefe do Departamento de Neurologia do Hospital Santa Paula-DASA

**RENATO ANGHINAH -** Neurologista e Encefalografista. Doutor em Neurologia pela Universidade de São Paulo. Coordenador do Grupo de Reabilitação Cognitiva Pós-TCE da Divisão de Neurologia do HC-FMUSP

**RICARDO RAMINA -** Neurocirurgião. Membro titular da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia e da Sociedade Alemã de Neurocirurgia. Membro titular da Academia Brasileira de Neurocirurgia. Membro correspondente da German Society of Skull Base Surgery. Ex-Presidente da Academia Brasileira de Neurocirurgia. Chefe do Serviço de Neurocirurgia do Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná

**ROBERTO ALEXANDRE DEZENA -** Professor Adjunto. Chefe da Disciplina Neurocirurgia, Supervisor do Programa de Residência Médica em Neurocirurgia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-, MG

**ROBERTSON ALFREDO BODANESE PACHECO -** Médico Neurocirurgião do Hospital do Rocio, Neurorradiologista Intervencionista, Preceptor da residência Médica em Neurocirurgia do Hospital do Rocio, Curitiba, Paraná

**ROBSON LUIS OLIVEIRA DE AMORIM -** Médico Neurocirurgião. Professor Livre-Docente pela Universidade de São Paulo. Docente na Universidade de São Paulo e da Universidade Federal do Amazonas. Coordenador da Liga Universitária de Neurologia e Neurocirurgia do Amazonas. Manaus, AM

**SALEEM I. ABDULRAUF** - Neurocirurgião-Chefe do Abdulrauf Institute of Neurosurgery. Chefe fundador do Departamento de Neurocirurgia, Saint Louis University School of Medicine, St Louis, USA. Presidente Global da Walter E. Dandy Neurosurgical Society (WDENS). 17º. Presidente da Society for Brain Mapping and Therapeutics (SBMT). Ex-Vice-Presidente do Congress of Neurological Surgeons (CNS). Ex-Secretário Geral da Wolrd Federation of Skull Base Societies (WFSBS).

**SAMANTA FABRÍCIO BLATTES DA ROCHA -** Neuropsicóloga Sênior. Preceptora das Residências Médicas de Neurologia e Neurocirurgia do Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná. Especialista em Farmacologia. Mestre em Biologia Celular. Doutora em Medicina interna, HCUFPR. Coordenadora do Comitê de Bioética (INC). Coordenadora do Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos (INC), Curitiba, Paraná

**SAMIR ALE BARK -** Médico Neurocirurgião do Hospital do Rocio, Preceptor da residência Médica em Neurocirurgia do Hospital do Rocio, Curitiba, Paraná.

**SAMUEL SIMIS -** Neurocirurgião. Mestrado em Programa de Estudos Pós Graduados em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Doutorado em Pós Graduação em Neurologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe do Serviço de Neurologia e Neurocirurgia do Hospital Santa Lucinda. Professor da Universidade de Sorocaba e Diretor clínico - Neuro Clínica

**SARAH SCHEUER TEIXEIRA -** Médica graduada pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR) (2021). Ex-presidente Liga Acadêmica de Neurologia e Neurocirurgia do INC (LANNc-INC) (2020, 2021). Ex-membro Aspirante da Academia Brasileira de Neurologia (ABN).

**SÉRGIO SOUZA ALVES JUNIOR -** Médico Cardiologista do Hospital do Rocio, com certificado de atuação na área de ecocardiografia e *Doppler* vascular

**SHEILA WAYSZCEYK -** Acadêmica de Medicina da Universidade Regional de Blumenau (ATM 2024). Diretora Científica da Liga Acadêmica de Neurociências da Universidade Regional de Blumenau.

**SIMONE CONSUELO DE AMORIM -** Neurologista infantil, neurofisiologista clínica, Serviço de neurologia infantil do departamento de neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HCFMUSP, São Paulo, SP

**SONIVAL CÂNDIDO HUNHEVICZ -** Neurocirurgião funcional, Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Paraná

**TAMIRES HORTÊNCIO ALVARENGA -** Acadêmica de Medicina. Liga Acadêmica de Neurocirurgia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG

**TARCILA MARINHO CIPPICIANI -** Neurologista pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HC FMUSP. Especialização em Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Clínica Neurológica do HC FMUSP

**TATIANA PROTZENKO -** Departamento de Cirurgia Pediátrica, Serviço de Neurocirurgia Pediátrica. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, IFF/ Fiocruz, Rio de Janeiro - RJ

**THIAGO GONÇALVES GUIMARÃES -** Neurologista pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Especialista em Distúrbios do Movimento e Estimulação Cerebral Profunda (DBS) pelo HC-FMUSP. Fellow em Neurogenética pelo HC-FMUSP. Neurologista colaborador do grupo de Distúrbios do Movimento e DBS do HC-FMUSP

**THIAGO SILVA PARESOTO -** Médico Residente. Disciplina Neurocirurgia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG

**TIAGO DOMINGOS TEIXEIRA RINCON -** Acadêmico de Medicina. Liga Acadêmica de Neurocirurgia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG

**VANESSA ALBUQUERQUE PASCHOAL AVIZ BASTOS -** Neurofisiologista com foco de atuação em Monitorização Intraoperatória. Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia

**VANESSA MILANESE HOLANDA ZIMPEL -** Doutorado em Biofotônica aplicada às ciências da Saúde pela Universidade Nove de Julho (UNINOVE). Neurocirurgiã do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo. Coordenadora do Laboratório de Microcirurgia Dr. Evandro de Oliveira. Adjunct Associate Professor, Department of Neurosurgery, Mayo Clinic Florida, USA.

**VANESSA RIZELIO -** Neurologista, Mestre em Cirurgia. Certificação em Doppler Transcraniano. Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia. Coordenadora do Setor de Neurologia Vascular e Doppler Transcraniano do Instituto de Neurologia de Curitiba (INC),Curitiba, Paraná. Vice-diretor da liga Acadêmica de Anatomia Testut - LAAT (2017-2018)

**VICTOR MARINHO SILVA -** Neurologista pela Santa Casa de Belo Horizonte, Neurologista Vascular e Neurossonologista pela FMUSP. São Paulo, SP.

**VINICIUS HARDOIM -** Departamento de Doenças Neuromusculares da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP. Neurologista com especialização em Eletromiografia e Doenças Neuromusculares pela FAMERP.

**VITOR NAGAI YAMAKI -** Divisão de Neurocirurgia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**VIVIANE ALINE BUFFON -** Médico Neurocirurgiã. Chefe do Serviço de Neurocirurgia do Hospital do Rocio, Supervisora do Programa de Residência Médica em Neurocirurgia do Hospital do Rocio, Curitiba, Paraná

**WELLINGSON SILVA PAIVA -** Neurocirurgião funcional. Doutorado em Ciências pela Universidade de São Paulo. Ex-Secretário Departamental de Trauma da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia. Neurocirurgião e médico supervisor da Unidade de Emergência e do Grupo de Neuro-oncologia da Divisão de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Professor Livre Docente e Orientador Pleno do Mestrado/Doutorado em Neurologia da USP. Ex-Coordenador do Núcleo de Pesquisa do Hospital Samaritano